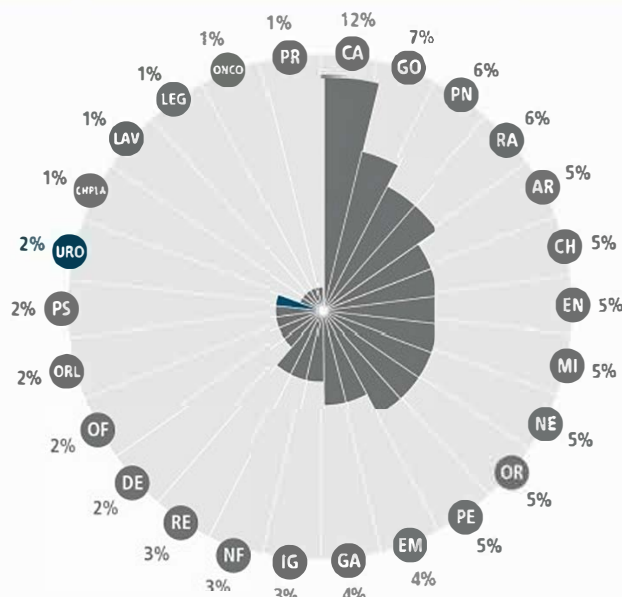
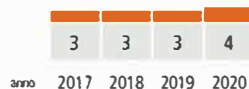
SSM 2021

www.accademiamedici.it

UROLOGIA

Le percentuali indicate nel diagramma circolare fanno riferimento alla media delle domande presenti negli ultimi concorsi

Distribuzione delle domande nel manuale di Urologia

Tendenza generale

anno	2017	2018	2019	2020
	3	3	3	4

Suddivisione per argomenti

	2017	2018	2019	2020	Totale
7. Litiasi urinaria	3	1		1	5
5. Infezioni urinarie			1	1	2
12. Tumori del testicolo			1	1	2
1. Anatomia		1			1
4. Andrologia			1		1
8. Iperplasia prostatica benigna				1	1
11. Tumori renali		1			1

Legenda

Esempi codificazione domande

(SSM14, S, 3) Domanda numero 3 delle 30 domande comuni dell'area dei servizi del concorso SSM14
(SSM14, C, 23) Domanda numero 23 delle 30 domande comuni dell'area chirurgica del concorso SSM14
(SSM15, G, 34) Domanda numero 34 delle 70 domande generali dell'area comune a tutte le Scuole del concorso SSM15
(SSM15, M, 10) Domanda numero 10 delle 30 domande comuni dell'area medica del concorso SSM15
(SSM16, G, 16) Domanda numero 16 delle 70 domande generali dell'area comune a tutte le Scuole del concorso SSM16
(SSM16, C, 1) Domanda numero 1 delle 30 domande comunii dell'area chirurgica del concorso SSM16
(SSM17, G, 10) Domanda numero 10 delle 140 domande del concorso SSM17
(SSM18, G, 5) Domanda numero 5 delle 140 domande del concorso SSM18
(SSM19, G, 44) Domanda numero 44 delle 140 domande del concorso SSM19
(SSM20, G, 16) Domanda numero 16 delle 140 domande del concorso SSM20

SOMMARIO

CAPITOLO 1	**ANATOMIA**	**11**
1.1.	Embriologia	11
1.2.	Struttura e relazioni anatomiche	12
1.3.	Esami d'imaging nello studio delle vie urinarie	13
CAPITOLO 2	**FISIOLOGIA DELLA MINZIONE**	**15**
2.1.	Innervazione e anatomia	15
2.2.	Ciclo minzionale	15
2.3.	Lesioni midollari	15
CAPITOLO 3	**INCONTINENZA URINARIA**	**18**
3.1.	Incontinenza da urgenza	18
3.2.	Incontinenza da sforzo	19
3.3.	Incontinenza urinaria da rigurgito (iscuria paradossa)	19
CAPITOLO 4	**ANDROLOGIA**	**20**
4.1.	Disfunzione erettile	20
4.2.	Priapismo	20
4.3.	Malattia di La Peyronie	21
4.4.	Eiaculazione precoce	22
4.5.	Inferilità maschile	22
4.6.	Malattie del funicolo spermatico	23
CAPITOLO 5	**INFEZIONI URINARIE**	**24**
5.1.	Eziologia e patogenesi	24
5.2.	Diagnosi	24
5.3.	Classificazione	25
5.4.	Sindromi cliniche e loro trattamento	26
5.5.	Infezioni in situazioni speciali	29
5.6.	Profilassi antibiotica in urologia	30
5.7.	Tubercolosi (TBC) genitourinaria	30
5.8.	Gangrena di Fournier	31
CAPITOLO 6	**CISTITE INTERSTIZIALE**	**32**
CAPITOLO 7	**LITIASI URINARIA**	**33**
7.1.	Epidemiologia	33
7.2.	Patogenesi	33
7.3.	Eziologia	33
7.4.	Valutazione del paziente con litiasi urinaria	34
7.5.	Trattamento	34
CAPITOLO 8	**IPERPLASIA PROSTATICA BENIGNA**	**37**
8.1.	Introduzione	37
8.2.	Iperplasia prostatica benigna	37
CAPITOLO 9	**CARCINOMA PROSTATICO**	**40**
9.1.	Screening e diagnosi precoce	40
9.2.	Carcinoma prostatico localizzato	42
9.3.	Carcinoma prostatico localmente avanzato	43
9.4.	Carcinoma prostatico metastatico	43
CAPITOLO 10	**TUMORI UROTELIALI**	**45**
10.1.	Tumore della vescica	45
10.2.	Carcinoma uroteliale delle alte vie urinarie	46
CAPITOLO 11	**TUMORI RENALI**	**48**
11.1.	Adenocarcinoma renale	48
11.2.	Tumori renali con comportamento benigno	49
11.3.	Cisti renali	50
CAPITOLO 12	**TUMORI DEL TESTICOLO**	**51**
12.1.	Classificazione	51
12.2.	Tumori delle cellule germinali	51
12.3.	Tumori non germinali	53
12.4.	Metastasi e coinvolgimento secondario	53
CAPITOLO 13	**ASPETTI CHIRURGICI DEL TRAPIANTO RENALE**	**54**
13.1.	Considerazioni tecniche	54
13.2.	Complicanze chirurgiche	54
CAPITOLO 14	**TRAUMA GENITOURINARIO**	**56**
14.1.	Trauma renale	56
14.2.	Trauma ureterale	56
14.3.	Trauma vescicale	56
14.4.	Trauma uretrale	57
14.5.	Trauma genitale	57

CAPITOLO 15 STENOSI DELL'URETRA NELL'UOMO 57
CAPITOLO 16 CARCINOMA DEL PENE 58
BIBLIOGRAFIA 59
INDICE DEGLI ACRONIMI 60

UROLOGIA

Curiosità

Il primo trapianto di rene nell'uomo è stato effettuato dall'ucraino Yu Yu Voronoy nel 1933 a Kiev, posizionando il rene sulla superficie interna della coscia di una paziente con intossicazione da mercurio. La paziente è sopravvissuta due giorni.

CAPITOLO 1 ANATOMIA

1.1. Embriologia

Dal punto di vista embriologico, la maggior parte dei componenti dell'apparato genitourinario deriva dal **mesoderma intermedio.** Sono eccezioni la vescica e l'uretra, che derivano dal seno urogenitale (derivato dell'allantoide), che è di origine endodermica.

Nello sviluppo embrionale, il rene attraversa tre fasi che si sovrappongono parzialmente: **pronefro**, **mesonefro** e **metanefro**, il cui sviluppo si verifica in sequenza craniocaudale. Il metanefro proviene dai **somiti** (strutture embrionali che si formano nel mesoderma parassiale ad entrambi i lati della notocorda), che danno origine anche allo scheletro e alla muscolatura assile. In seguito, verso la nona settimana di sviluppo, dal metanefro origina, quando si lega al primordio ureterale (derivato dalla porzione distale del mesonefro), il rene e le vie escretrici definitive, che dovranno migrare dalla sede pelvica originale a quella lombare retroperitoneale definitiva, compiendo inoltre una rotazione in senso mediale di un quarto per posizionare lateralmente la zona convessa.

A livello genitale, da una fase indifferenziata (tubercolo genitale), si passa alla differenziazione verso uno dei due sessi mediante l'evoluzione del tubercolo genitale verso testicolo o ovaio a seconda della presenza o assenza del cromosoma Y, rispettivamente.

Nell'uomo, le gonadi scendono verso la cavità scrotale che origina dalla piega genitale. Il condotto mesonefrico di Wolff evolve verso la formazione delle vie escretrici genitali: epididimo, deferente, vescichette seminali e dotti eiaculatori. Il dotto di Müller si atrofizza e alla nascita forma l'utricolo prostatico (*verumontanum*) e le idatidi testicolari (o idatide del Morgagni); nel testicolo adulto le idatidi testicolari, i vasi abberanti e l'organo del Giraldes o paradidimo, costituiscono i residui del processo di sviluppo embrionale.

Nella donna, le gonadi restano in sede intraddominale e il dotto di Müller si sviluppa per formare le tube di Falloppio, l'utero e il terzo superiore della vagina. Il dotto di Wolff resta come vestigia residua e decorre parallelo alle tube e all'utero, come il dotto di Gartner, l'ooforo e il paraooforo. Tale organizzazione anatomica ha un chiaro riscontro funzionale; le gonadi maschili, infatti, sono accolte nella borsa scrotale, al di fuori della cavità addominale per favorire il processo della spermatogenesi che necessita di una temperatura inferiore rispetto a quella per la follicologenesi ovarica.

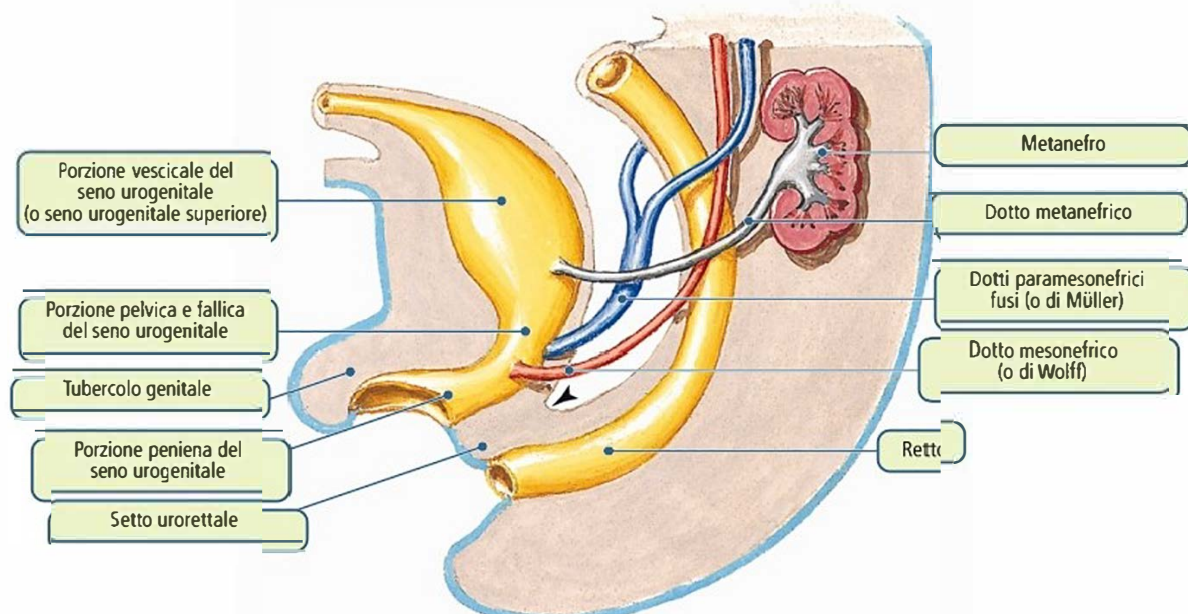



Figura 1.1: Embriologia urogenitale. *©Netter medical illustration used with permission of Elsevier. All rights reserved.*

Ricorda...

Il varicocele maschile, modificando la temperatura del microambiente testicolare è una della più frequenti cause di alterazioni del liquido seminale nei giovani adulti. È una delle più frequenti cause di alterazione del liquido seminale e di ipo/infertilità, fino ai casi più gravi, con quadri di atrofia testicolare nei giovani adulti

1.2. Struttura e relazioni anatomiche

I reni si trovano nel retroperitoneo, sostenuti dal grasso retroperitoneale ed avvolti in una capsula fibrosa (fascia di Gerota) che contiene a sua volta tessuto grasso di maggiore densità che protegge i reni ammortizzando eventuali traumi. La loro sede fa sì che si trovino in contatto con varie strutture.

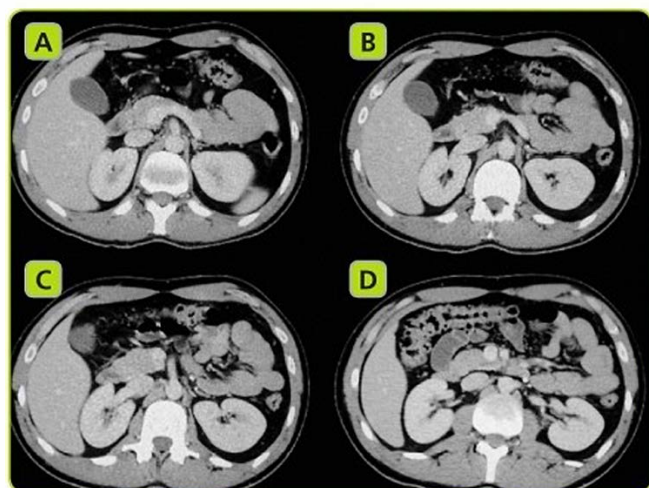



Figura 1.2: Sezioni tomografiche che mostrano l'ubicazione retroperitoneale dei reni, nonché le loro principali relazioni anatomiche con il resto delle strutture addominali.

Il sistema escretore ha origine a partire dalle papille renali, formate dai dotti collettori, che sfociano in circa 10 calici minori e che confluiscono nei calici maggiori (vedere la figura 1.3), che a loro volta sfociano nel bacinetto renale o pelvi renale.

Quest'ultimo si restringe e continua con l'uretere attraverso il giunto pieloureterale, che si sviluppa parallelamente alla colonna vertebrale poggiando sul muscolo psoas, incrociando anteriormente i vasi iliaci a livello dell'articolazione sacroiliaca. Durante il percorso, l'uretere è attraversato dai vasi del colon sinistro e dai vasi gonadici e passa dietro il colon sigmoideo sul lato sinistro. Successivamente si dirige, in posizione caudale e mediale, dietro ai dotti deferenti nell'uomo, verso la zona postero-inferiore della vescica, dove attraversa la porzione transmurale ed entra nella vescica. L'anomalia congenita più frequente dell'uretere è la duplicazione ureterale o doppio distretto ureterale. Una dilatazione simil-cistica dell'uretere nella sua porzione distale prende invece il nome di ureterocele.

Ricorda...

Lungo il percorso si evidenziano tre zone di diametro ridotto (punti in cui possono restare bloccati i calcoli): il giunto pieloureterale, l'inginocchiamento dell'uretere sui vasi iliaci e la giunzione ureterovescicale lungo il tragitto transmurale. Il normale calibro dell'uretere è di circa 5 mm

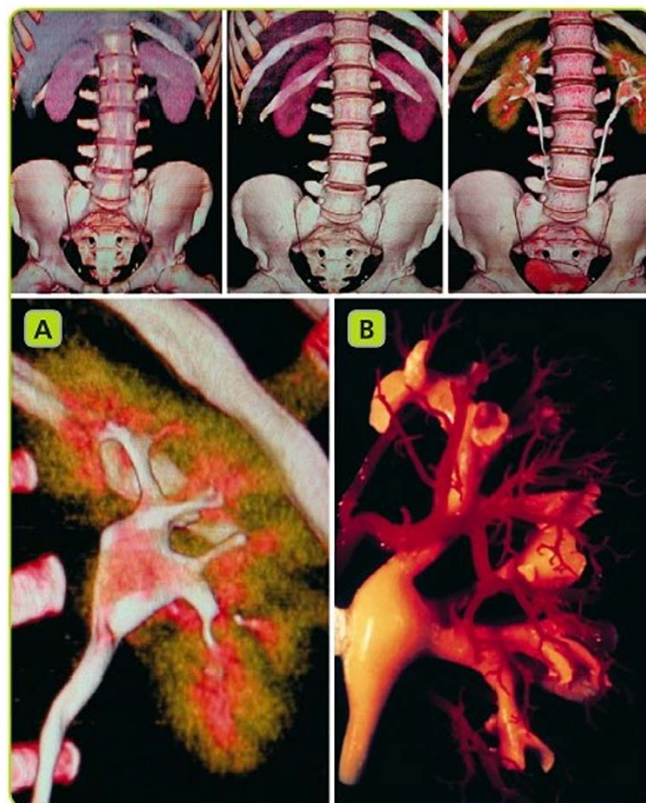



Figura 1.3: Tomografia computerizzata della fase escretrice con mezzo di contrasto, nella quale si osservano i reni formati da una struttura parenchimatosa mista (corteccia e midollare) e la via escretrice distale. Nel dettaglio in basso, si può osservare la struttura parenchimatosa renale formata dalla corteccia (verde) e dalla midollare (rosso). A. La via escretrice è stata colorata di bianco e si possono vedere il sistema pielocaliceale, la pelvi renale, la giunzione uretero-pielica e la porzione prossimale dell'uretere. B. Dall'altro lato viene rappresentato il rapporto tra la vascolarizzazione intrarenale e il sistema pielocaliceale.

L'urina, formatasi nelle unità funzionali renali, si raccoglie nei collettori corticali e, grazie alla peristalsi intrinseca dell'uretere, si deposita nella vescica. La vescica è un organo cavo di circa 350 cc di capacità media che, se osservato in sezione, è composto da tre strati:

- **Tonaca mucosa**
  Costituita da un epitelio pseudostratificato denominato urotelio o epitelio a cellule transizionali (per la capacità di modificare il grado di distensione a seconda del grado di riempimento), che ricopre tutta la via escretrice a partire dai calici minori fino all'uretra peniena, escludendo la fossetta navicolare.
- **Tonaca o lamina propria**
  Costituita da tessuto connettivale e una rete di fine muscolatura liscia (*muscolaris mucosae*).
- **Muscolatura propria (detrusore)**
  Costituita a sua volta da tre strati muscolari concentrici di diversa configurazione spaziale ed un sottile strato avventizio di tessuto connettivo strettamente correlato al grasso perivescicale (pericistio).

La vescica è un organo extraperitoneale che entra in contatto con il peritoneo a livello della cupola vescicale il quale poi prosegue anteriormente a delimitare lo spazio di Retzius o spazio prevescicale e posteriormente a delimitare il cavo di Douglas (spazio retto-vescicale nell'uomo e spazio retto-uterino nella donna).

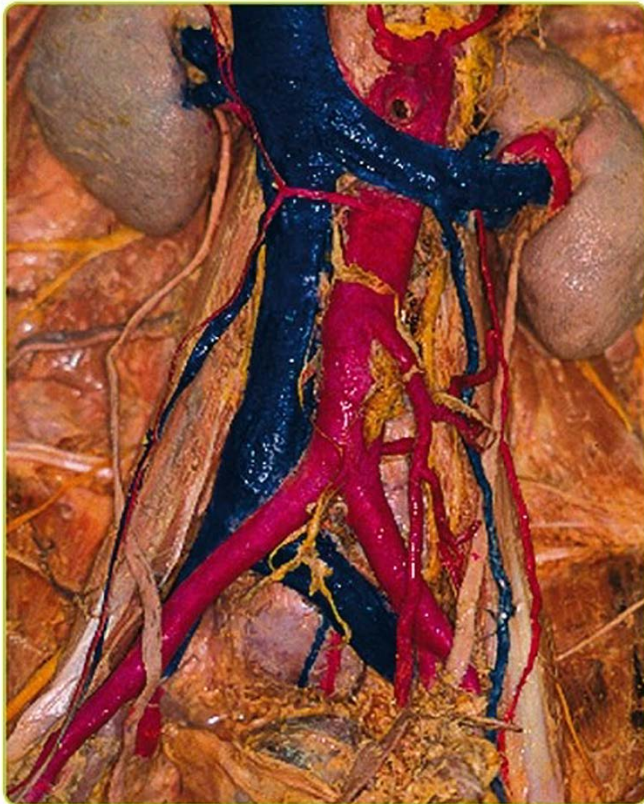



Figura 1.4: La figura mostra la disposizione del sistema genitourinario nel retroperitoneo e la pelvi in una preparazione cadaverica. In rosso è stata colorata la vascolarizzazione arteriosa e in blu la circolazione di ritorno venoso. Si deve osservare il percorso degli ureteri a ciascun lato e in che modo essi, nella loro discesa, s'incrociano sopra i vasi iliaci.

Il peritoneo si trova sulla cupola vescicale e in parte sulle sue pareti laterali.

Lo spazio prevescicale è noto come spazio di Retzius **(SSM16, C, 1)**, mentre posteriormente si trova lo spazio di Douglas (rettovescicale nell'uomo, retto-uterino nella donna), che è il punto più declive della cavità addominale.

L'uretra maschile è costituita da quattro porzioni: prostatica, membranosa, bulbare e peniena o pendula; le prime due costituiscono l'uretra posteriore e le ultime due l'uretra anteriore.

Il pene è costituito da due corpi cavernosi laterali e superiori e un corpo spongioso nella parte inferiore con una dilatazione terminale (glande). L'uretra maschile si costituisce da due segmenti distinti: l'uretra prossimale che comprende l'uretra prostatica e l'uretra membranosa (compresa nel passaggio dell'uretra attraverso il diaframma pelvico); l'uretra distale che è costituita invece dall'uretra peniena che termina a livello della fossetta navicolare del glande.

(Vedere la figura 1.5)

1.3. Esami d'imaging nello studio delle vie urinarie

(SSM14, URO, 2)

Ecografia (SSM18, G, 138)

Esame di prima scelta per la valutazione iniziale del rene e delle vie urinarie. Ha il vantaggio di essere economica e accessibile e inoltre non utilizza radiazioni né mezzi di contrasto. Consente di valutare la morfologia renale e la differenziazione cortico-midollare e di distinguere tra masse solide e liquide nel rene. Inoltre, consente d'identificare altre lesioni come litiasi, angiomiolipomi o cicatrici di pielonefriti pregresse.

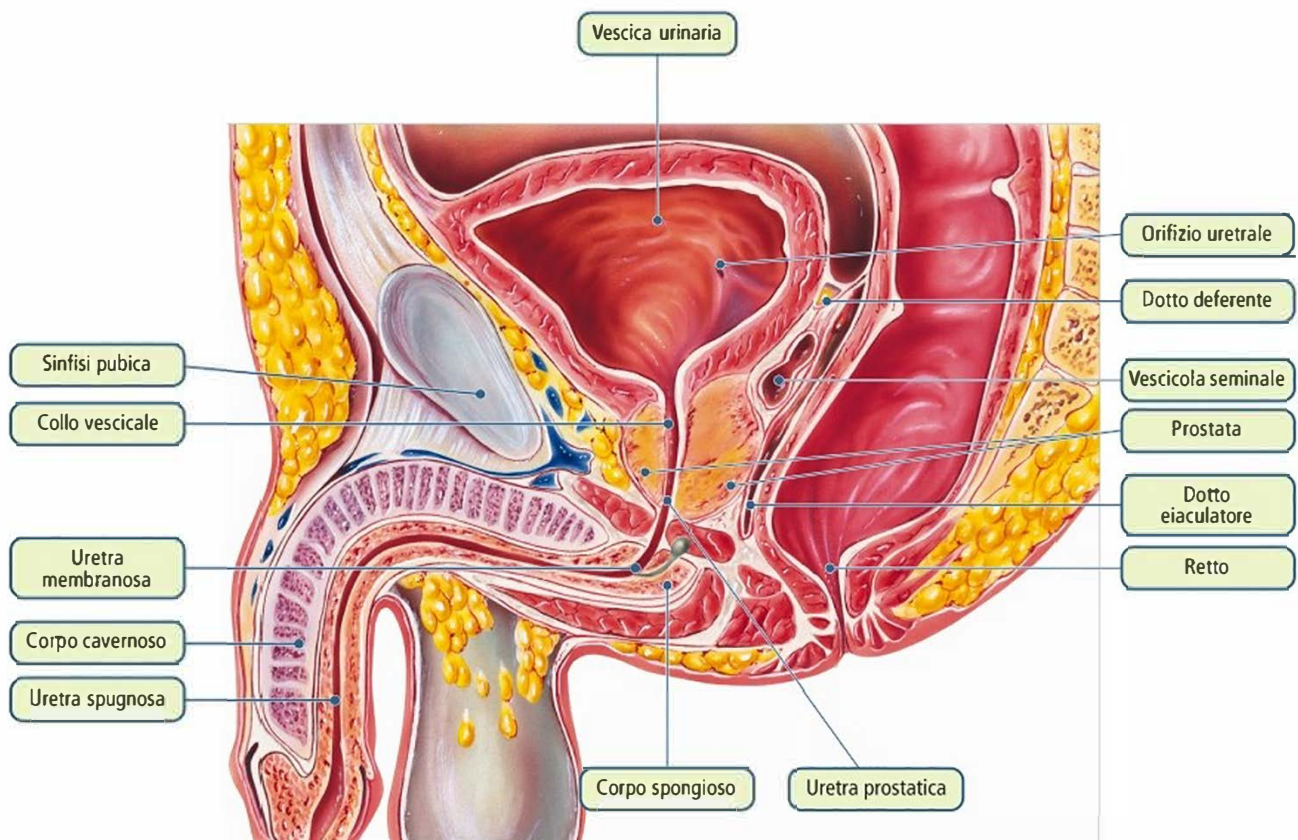



Figura 1.5: Sezione anatomica sagittale che mostra la pelvi nell'uomo. La superficie anteriore della vescica è in contatto con la sinfisi del pube. All'esterno, si trovano i muscoli retti dell'addome. Sul lato superiore e alle pareti laterali si trova il peritoneo. Sotto la vescica si trova la prostata e dietro quest'ultima si trova il retto.

Il primo esame da effettuare nel paziente con colica renale è una ecografia dell'apparato urinario per determinare la presenza o meno di una dilatazione della via escretrice. Ha lo svantaggio di avere una capacità diagnostica molto limitata per la patologia ureterale, raggiunge infatti la sua massima precisione a livello renale e vescicale.

RX diretta dell'addome

Consente di valutare la presenza d'immagini con densità calcifica nel tragitto teorico delle vie urinarie (litiasi). Calcoli radiotrasparenti (acido urico) non sono visibili alla RX diretta.

Urografia endovenosa

Tecnica che consiste nell'effettuare radiografie in serie mentre si elimina per via urinaria un mezzo di contrasto somministrato per via endovenosa. Consente di definire con precisione le vie urinarie e rileva eventuali difetti di riempimento al loro interno; l'esame conferma la diagnosi se alla radiografia iniziale è stata evidenziata un'immagine a densità calcifica (litiasi calcica); in caso contrario, non fornisce ulteriori informazioni sulla causa del difetto di riempimento. Questa tecnica consente anche di valutare la capacità del rene di captare ed eliminare il mezzo di contrasto, pertanto fornisce informazioni sulla funzionalità renale. I suoi svantaggi sono l'uso del mezzo di contrasto e le radiazioni nonché, in molti casi, l'incapacità di fornire una diagnosi eziologica.

Pielografia ascendente (o retrograda) e percutanea (o anterograda)

Consiste nella somministrazione del mezzo di contrasto all'interno delle vie urinarie mediante un catetere ureterale o attraverso una nefrostomia percutanea (anterograda), che consente d'identificare difetti di riempimento nelle vie urinarie in modo simile all'urografia endovenosa. Rispetto all'urografia endovenosa, ha il vantaggio di poter essere utilizzata nei pazienti con allergia al mezzo di contrasto, in quanto quest'ultimo non viene assorbito per via sistemica. Ha lo svantaggio di essere una tecnica invasiva che prevede l'uso di radiazioni e consente d'identificare solo i difetti di riempimento.

TC e URO-TC

Tecnica d'elezione per la diagnosi di lesioni, traumi e tumori nel retroperitoneo. È anche la tecnica d'elezione per la stadiazione dei tumori urologici. Ha lo svantaggio di richiedere l'uso di radiazioni, è costosa e il suo accesso è relativamente limitato. La TC senza mezzo di contrasto è l'esame diagnostico definitivo della litiasi urinaria, in quanto consente di visualizzare tutti i calcoli, fatta eccezione per quelli d'indinavir (farmaco inibitore delle proteasi). Se effettuata con mdc (URO-TC), consente di condurre la fase urografica con visualizzazione dell'eliminazione del contrasto per via urinaria, utile nei traumi e nei tumori delle vie urinarie.

(SSM16, URO, 7)

Angiografia renale

Consiste nell'opacizzazione delle arterie renali per iniezione diretta di mezzo di contrasto all'interno del vaso (puntura arteriosa) e secondariamente nelle vene renali (fase venosa). In questo modo, si ottiene una valutazione precisa del numero delle arterie e della loro distribuzione, nonché della presenza di stenosi, ostruzione completa (trombosi) o dilatazione (aneurismi). Inoltre, in molti casi consente un'azione diretta sulla malattia vascolare (radiologia vascolare interventista) mediante angioplastica con palloncino, posizionamento di stent, etc.

RM

Tecnica innocua dal punto di vista delle radiazioni, con un'efficacia diagnostica leggermente superiore alla TC. Non è molto accessibile e può richiedere mezzo di contrasto (gadolinio) che è controindicato nei pazienti con insufficienza renale severa (GFR <30 ml/min). I pazienti con una lieve-moderata IRC possono fare RMN con gadolinio. Costituisce l'alternativa alla TC nei pazienti con allergia ai mezzi di contrasto iodati (utilizzati negli esami che utilizzano raggi X).

CAPITOLO 2 FISIOLOGIA DELLA MINZIONE

Nel soggetto sano, la minzione è il risultato della coordinazione tra il muscolo detrusore, lo sfintere uretrale interno (collo vescicale) e lo sfintere uretrale esterno. Una corretta relazione tra queste strutture e il loro funzionamento è fondamentale affinché questo processo avvenga in modo corretto. La minzione è un atto riflesso coordinato volontariamente nel quale intervengono centri nervosi superiori e archi riflessi locali. La coordinazione tra il funzionamento delle diverse strutture avviene mediante il centro pontino della minzione.

2.1. Innervazione e anatomia

Gli elementi fondamentali nel ciclo minzionale sono il muscolo detrusore, lo sfintere vescicale interno e quello uretrale esterno.

Muscolo detrusore

È costituito da fibre muscolari lisce (70%) e collagene (30%). Ha una capacità estensibile che gli consente d'incrementare la capacità vescicale durante la fase di riempimento e di contrarsi e recuperare il suo tono iniziale durante la fase di svuotamento.

La sua innervazione è prevalentemente parasimpatica con origine dal plesso sacrale a livello di S2-4 attraverso il nervo pelvico. Lo stimolo parasimpatico determina il rilascio di acetilcolina che implica la contrazione del detrusore agevolando lo svuotamento vescicale. Nella fase di riempimento, la prevalenza simpatica determina l'attivazione dei recettori beta-adrenergici che dà luogo al rilassamento muscolare e consente l'accumulo di urina.

Sfintere interno

Corrisponde al collo vescicale. Il suo controllo è involontario e mediato dal sistema nervoso simpatico (situato tra T10 e L2) attraverso il plesso ipogastrico, che rilascia noradrenalina producendo uno stimolo alfa-adrenergico che determina la chiusura del collo vescicale consentendo l'accumulo di urina. Durante la fase di svuotamento, si ha una prevalenza parasimpatica con inibizione simpatica che determina l'apertura dello sfintere interno.

Sfintere esterno

Soggetto a controllo volontario. La sua innervazione è mediata dal nervo pudendo che ha origine nel plesso pudendo (S2-S4), il cui stimolo consente la chiusura di quest'ultimo e pertanto l'accumulo di urina.

2.2. Ciclo minzionale

La fase di accumulo è caratterizzata da una prevalenza del tono simpatico che condiziona la chiusura dello sfintere e il rilassamento del muscolo detrusore. Quando la quantità di urina è sufficiente per distendere la vescica, vengono stimolati i meccanorecettori della parete vescicale, e ciò consente la trasmissione della sensazione fino alla corteccia mediante il tratto spinotalamico laterale. Nel cervello, le informazioni vengono integrate e se il momento e il luogo non sono quelli adeguati per effettuare la minzione, si ha un'inibizione del plesso sacrale che impedisce la contrazione detrusoriale. Quando la vescica raggiunge la capacità massima (variabile da persona a persona tra 350 e 500 cc) e le condizioni sociali in cui si trova in quel momento non consentono al soggetto di urinare, entra in funzione un arco riflesso mediato dal nervo pudendo. Si verifica la chiusura volontaria dello sfintere striato uretrale con il conseguente incremento significativo della pressione su quest'ultimo e la trasmissione mediante il nervo pudendo d'informazioni d'inibizione locale al plesso sacrale che condizionano il rilassamento del muscolo detrusore, impedendo momentaneamente la minzione.

La minzione avviene grazie alla prevalenza parasimpatica che determina la contrazione detrusoriale e il rilassamento degli sfinteri.

Ricorda...

I più efficaci farmaci utilizzati nell'IPB sono gli alpha-litici (alfuzosina, silodosina, etc.) i quali agiscono antagonizzando lo stimolo alpha-adrenergico e favorendo il rilasciamento del collo vescicale e lo svuotamento vescicale

2.3. Lesioni midollari

Lesioni cerebrali

Causano l'interruzione delle vie che collegano la corteccia cerebrale con il centro pontino e, di conseguenza, la perdita del controllo volontario in quanto le vie nervose responsabili dell'inibizione della minzione sono interrotte. Il detrusore è iperattivo a causa del rilascio dei centri superiori e per la persistenza degli archi riflessi, mantiene però la sinergia con gli sfinteri. Sintomi della fase di riempimento: urgenza e incontinenza.
Urodinamica: iperattività detrusoriale.

Lesioni midollari alte

Si trovano tra i centri minzionali e il centro pontino. Analogamente alle lesioni cerebrali, i centri minzionali vengono liberati in modo che il detrusore possa contrarsi in modo autonomo. Al contrario delle lesioni cerebrali, però, non esiste una relazione tra il centro pontino e i nuclei minzionali, pertanto questi ultimi si comportano in modo indipendente e talvolta scoordinato con episodi di contrazione detrusoriale e sfinterica simultanea (dissinergia vescico-sfinterica) che possono portare ad alti residui minzionali, contrazioni vescicali e incontinenza.
Urodinamica: iperattività detrusoriale e dissinergia detruso-sfinteriale.

Lesioni midollari basse

Sono localizzate sui centri midollari della minzione. Se la lesione è completa, sia il detrusore che lo sfintere esterno sono areflessici, pertanto l'urina si accumula all'interno della vescica a bassa pressione e il paziente urina a causa del sovraflusso.
Urodinamica: detrusore ipo o acontrattile.

Vescica urinaria
Uretere
Corteccia cerebrale (lobo frontale)
Bulbo e ponte
Innervazione parasimpatica
Influenza inibitoria corticale
Plesso sacrale (S2-S3-S4)
Innervazione simpatica
Uretra
Innervazione somatica (nervo pudendo)

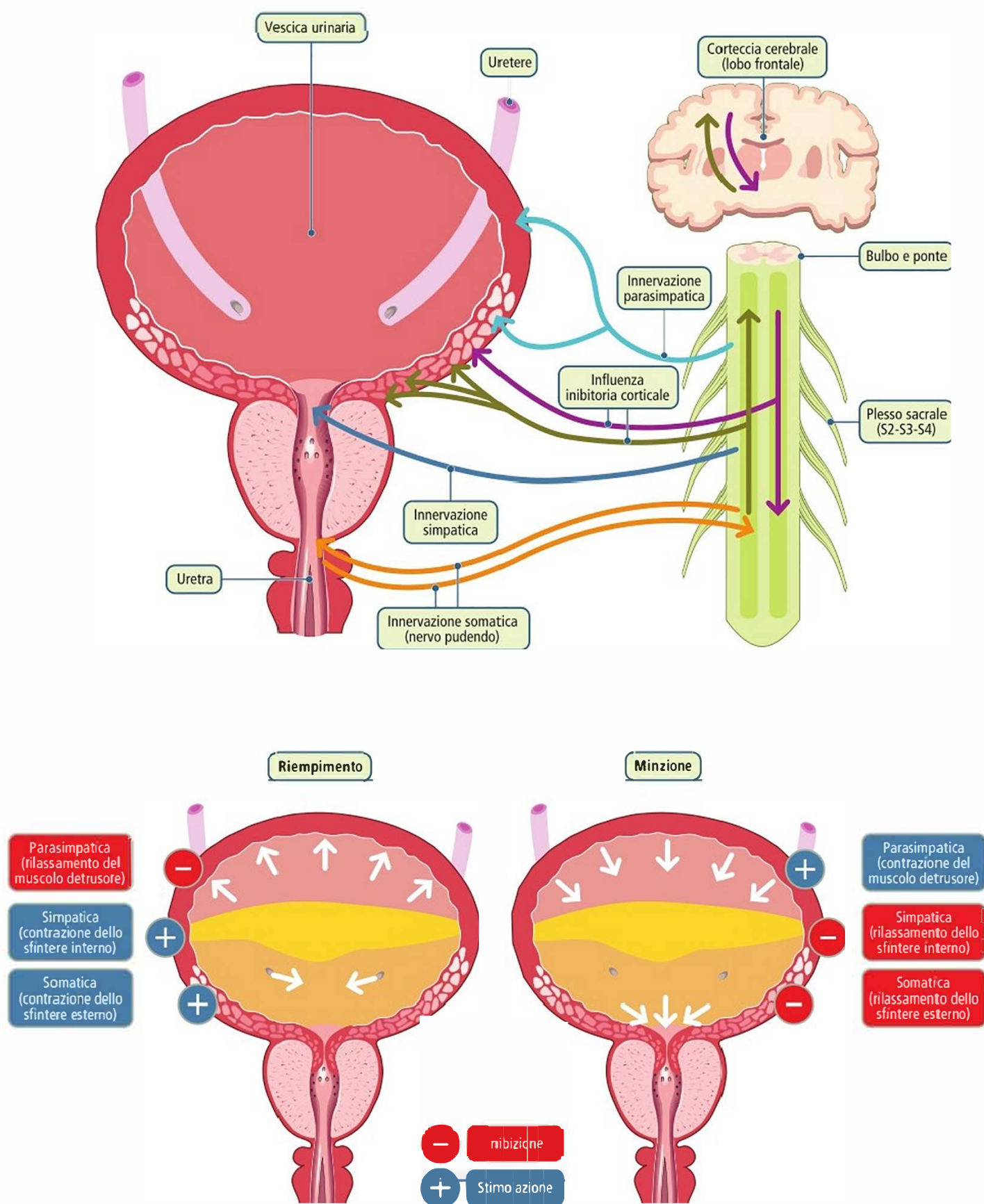



Figura 2.1: L'attività della vescica è regolata dal sistema nervoso centrale e periferico. La minzione dipende essenzialmente da un riflesso spinale modulato dal sistema nervoso centrale che coordina le funzioni della vescica e dell'uretra. Il controllo inibitorio esercitato dalla corteccia cerebrale (lobo frontale) ha la funzione di evitare questo arco riflesso quando quest'ultimo non deve essere eseguito.

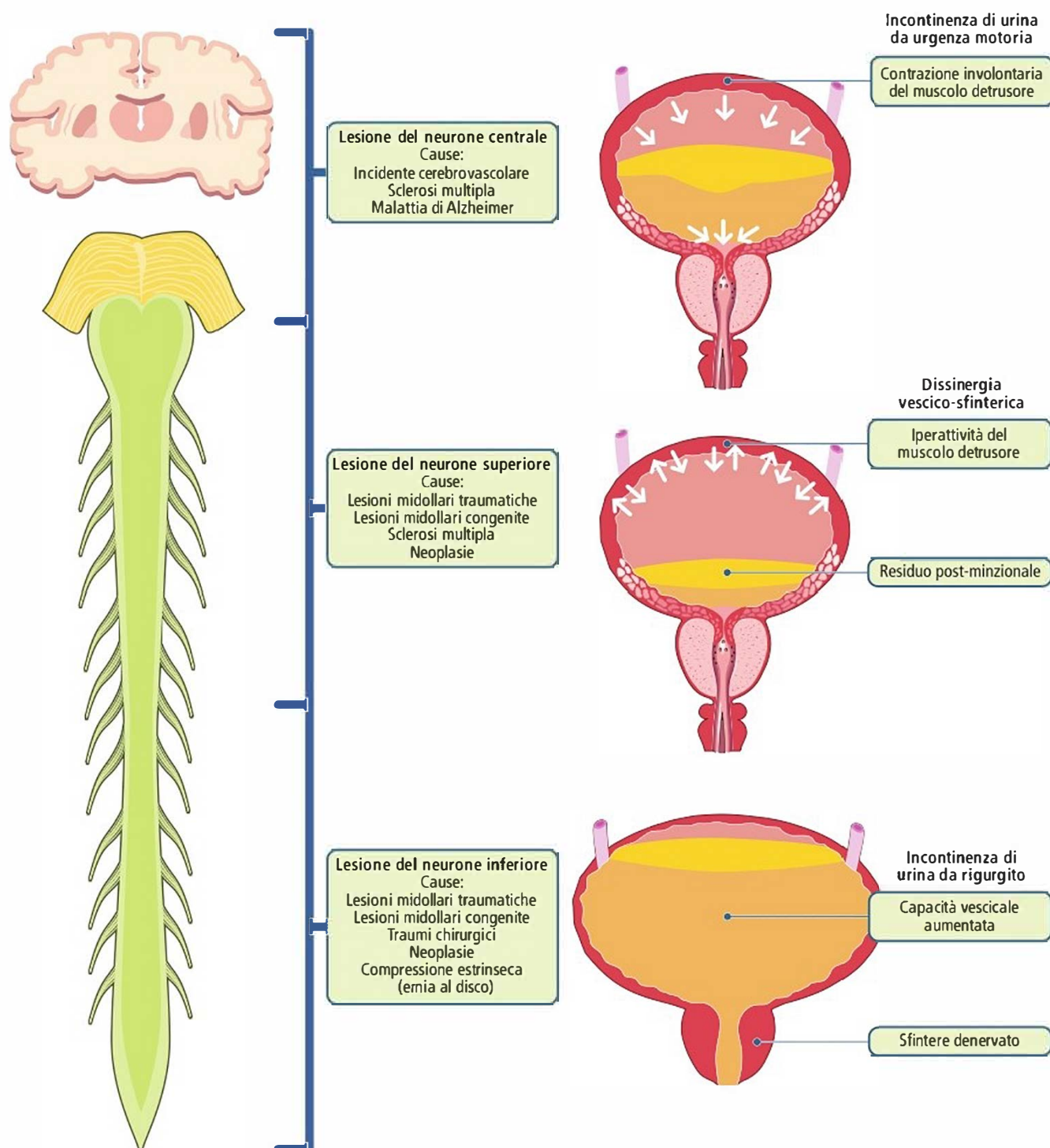



Figura 2.2: Le alterazioni a diversi livelli nervosi del controllo minzionale portano a diversi tipi d'incontinenza urinaria da disfunzione vescicale.

CAPITOLO 3 INCONTINENZA URINARIA

Per incontinenza urinaria s'intende qualsiasi perdita di urina dall'uretra in assenza di alterazioni anatomiche, che causa un problema igienico e/o sociale. I diversi tipi d'incontinenza compaiono quando si verifica un'alterazione a livello di:

- funzione e coordinazione vescicale;
- meccanismi anatomici della continenza;
- controllo nervoso vescicale.

3.1. Incontinenza da urgenza

Viene definita come la perdita involontaria di urina associata a impellenza minzionale improvvisa, irreprimibile volontariamente.

L'incontinenza urinaria da urgenza non è considerata di per sé una malattia, bensì un sintomo di una patologia sottostante come infezioni, infiammazione, ostruzione delle basse vie urinarie, calcoli, neoplasie e malattie neurologiche.

Il meccanismo fisiopatologico dell'incontinenza urinaria da urgenza è la presenza di **contrazioni non inibite del muscolo detrusore** durante la fase di riempimento vescicale (iperattività vescicale). I **meccanismi che causano potenzialmente l'urgenza** sono diversi, compresi infezione, infiammazione, ostruzione delle basse vie urinarie, calcoli, neoplasie e malattie neurologiche.

Ricorda...

Una contrazione non inibita del detrusore, di solito associata a un rilassamento coordinato dello sfintere uretrale esterno, è la causa della perdita di urina nell'incontinenza da disfunzione vescicale

L'iperattività vescicale può essere idiopatica oppure causata da alterazioni neurologiche come la sclerosi multipla, la malattia di Parkinson o l'ictus, nel qual caso è nota come vescica iperattiva neurogena, oppure presentare un'altra origine diversa, prendendo il nome di vescica iperattiva non neurogena (infezioni, ostruzione, litiasi, etc.).

Gli **eventi scatenanti** comprendono la sensazione uditiva di correnti d'acqua, il passaggio dalla posizione supina ad eretta e i cambiamenti repentini di temperatura. L'aumentata frequenza, l'urgenza e la pollachiuria notturna sono altri sintomi irritativi che di solito accompagnano l'incontinenza da urgenza.

Un'**anamnesi** corretta è essenziale per la diagnosi di questi pazienti. Un elemento utile a tal fine sono i **diari minzionali**, che mostrano in modo dettagliato il pattern minzionale del paziente, la sua capacità vescicale e la frequenza degli episodi d'incontinenza.

È necessario l'**esame obiettivo** e si deve effettuare una visita neurologica di base, principalmente per valutare il tono sfinterico.

Gli **studi di laboratorio** sono utili per stabilire la presenza di una causa trattabile. L'**esame chimico-fisico delle urine** insieme **all'urinocoltura ed esame citologico** devono essere sempre effettuate per escludere un'infezione urinaria o una neoplasia concomitante. La misura del **volume minzionale residuo,** valutato o con scanner portatili o ecograficamente, fornisce informazioni sull'esistenza di anomalie nella contrazione vescicale o sulla presenza di resistenza dell'uscita a livello delle vie urinarie inferiori (es. ipertrofia prostatica benigna). In questi pazienti, è molto utile lo **studio urodinamico** con **cistomanometria**: con questo studio si osservano **contrazioni non inibite** del muscolo detrusore durante la fase di riempimento.

Ricorda...

In caso di iperattività detrusoriale è importante eseguire anche un esame citologico delle urine in modo da poter poi effettuare una cistoscopia ed identificare eventuali lesioni neoplastiche (CIS) la cui manifestazione può essere rappresentata proprio da un quadro di disuria ed iperattività vescicale

Trattamento

È di fondamentale importanza la ricerca della causa che ha generato il quadro così da eseguire un trattamento specifico per tale patologia. In alcuni casi non è possibile alcuna terapia, come nelle varianti idiopatiche e nelle alterazioni neurologiche intrattabili.

La gestione ottimale dell'incontinenza da urgenza si basa sulla **combinazione** delle misure educazionali con i farmaci anticolinergici. Con questa terapia combinata si ottiene un miglioramento nella maggior parte dei casi.

Misure educative

- **Minzione programmata**
- Esercizi per rafforzare la muscolatura del **pavimento pelvico**
- Eliminare dalla dieta irritanti come la caffeina
- Perdita di peso ed esercizio fisico riducono l'incontinenza, soprattutto nelle donne.

Trattamento medico

- **Farmaci anticolinergici antimuscarinici (ossibutinina, propantelina, fesoterodina, tolterodina, solifenacina)**
  Possono essere utilizzati da soli o in combinazione. Sono i farmaci più efficaci. Gli effetti collaterali sono comuni e comprendono secchezza delle fauci, stipsi, visione offuscata e riacutizzazione del glaucoma ad angolo chiuso.
- **Farmaci agonisti dei recettori β3-adrenergici** (mirabegron)
  Consente il rilassamento della vescica durante la fase di riempimento, senza presentare gli effetti avversi degli anticolinergici. Il suo uso deve essere molto cauto nei pazienti anziani e con deficit cognitivi, poiché gli effetti avversi aumentano con l'aumentare della dose e della durata del trattamento. Si tratta di un farmaco nuovo per il quale l'efficacia a lungo termine deve essere ancora dimostrata, ma che viene accettato come trattamento di prima linea della vescica iperattiva. Aumenta il rischio di ipertensione.
- **Elettrostimolazione della muscolatura del pavimento pelvico e biofeedback.**
- Terapia estrogenica locale, in donne in menopausa e con l'associazione atrofia vaginale e UI.

Trattamento chirurgico

- **Iniezione intravescicale della tossina botulinica A**
  Paralizza la contrazione del muscolo detrusore. Presenta percentuali di risposta molto elevate. Chirurgia poco aggressiva. Il suo principale svantaggio è il rischio di eccessiva paralisi del detrusore con necessità di autocateterismi vescicali per la minzione.

L'effetto ha una durata media di 9 mesi e l'iniezione può essere ripetuta tutte le volte che risulta necessario, tenendo presente che frequentemente questo tipo di terapia presenta nel corso del tempo un effetto che si riduce fino a rendere necessario orientarsi verso un differente approccio.

- **Stimolazione delle radici sacrali mediante impianto di neurostimolatori**
  Bloccano lo stimolo parasimpatico a quel livello.
- **Enterocistoplastica di ampliamento**
  Ampliamento della capacità della vescica con impiego dell'intestino e denervazione della vescica. Intervento chirurgico complesso con rischio di necessità di autocateterismi e complicanze metaboliche.
- **Miomectomia detrusoriale**
  Intervento chirurgico che consente di creare uno pseudo-diverticolo vescicale in modo da aumentare la capacità della vescica e ridurre le pressioni all'interno dell'organo. I risultati a lungo termine sono insufficienti, per cui è una metodica poco utilizzata.

3.2. Incontinenza da sforzo

L'incontinenza urinaria da sforzo si presenta come la perdita urinaria che compare in relazione con l'incremento della pressione addominale. Come risultato della sua posizione, gli aumenti transitori della pressione addominale si trasmettono direttamente alla vescica; pertanto è necessaria un'uretra in perfetto stato per contrastare tali forze e mantenere quindi la continenza. La normale funzione uretrale implica un collo vescicale chiuso (sfintere uretrale interno), nonché il **mantenimento della sua posizione normale nella zona retropubica in concomitanza con gli aumenti della pressione intraddominale** (ridere, ponzare, starnutire, aumentare di peso, etc.). Un difetto in uno qualsiasi di questi meccanismi porterà alla comparsa d'incontinenza da sforzo.

Esistono due forme tipiche d'incontinenza da sforzo:

- **Incontinenza da sforzo genuina**
  Si tratta della variante più comune ed è correlata a una perdita della posizione normale del collo vescicale e dell'uretra prossimale durante un incremento della pressione addominale. Le cause comuni sono la debolezza e l'accorciamento congenito del canale vaginale, la multiparità e la menopausa. Fra le cause iatrogene è compresa la chirurgia, soprattutto quella ginecologica e urologica (es. prostatectomia radicale per tumore prostatico).
- **Deficit sfinterico intrinseco**
  Si tratta di una variante meno comune, dovuta a una disfunzione parziale o completa dello sfintere interno. Una parte importante della funzione uretrale è la sua capacità di fornire una chiusura mucosa a livello del collo vescicale e dell'uretra prossimale. Il mantenimento del tono di chiusura uretrale adeguato è garantito dallo sfintere uretrale interno, il quale è innervato dal sistema nervoso simpatico attraverso il nervo ipogastrico (T10-L2). Un difetto in questi due meccanismi (plasticità della mucosa, integrità dello sfintere interno) può portare allo sviluppo di questa forma d'incontinenza, nonostante la presenza di un sostegno uretrale adeguato.

Il trattamento conservativo dell'incontinenza urinaria da sforzo comprende:

- **Misure conservative**
  - Rafforzamento della muscolatura del pavimento pelvico mediante gli esercizi di Kegel e i coni vaginali.
  - Perdita di peso ed eliminazione del resto dei fattori di rischio modificabili come l'uso cronico della pressione addominale (stipsi, tosse cronica, ecc.).
  - Particolarmente efficace nei pazienti con incontinenza post-prostatectomia se effettuata in maniera continua nei primi dodici mesi dopo l'operazione.
- **Trattamento farmacologico**
  Non esistono farmaci che possano essere considerati d'elezione per il trattamento dell'incontinenza da sforzo, in quanto la loro efficacia è praticamente nulla. I farmaci che hanno dimostrato qualche effetto sono gli agonisti α-adrenergici (per il loro effetto sulla contrazione dello sfintere interno) e gli estrogeni (per migliorare il trofismo dello sfintere uretrale esterno), ma nella pratica non si utilizza nessuno dei due trattamenti per la loro bassa efficacia e i possibili effetti avversi.
- **Trattamento chirurgico**
  - Terapia chirurgica di primo livello: consiste nel posizionamento di sling o **benderelle** (TVT, TOT nelle donne, AMS advance male sling nell'uomo dopo prostatectomia radicale) che forniscono un sostegno all'uretra (richiedono pertanto una funzionalità intrinseca dello sfintere), tale da indurre senza tensione un incremento della pressione esterna all'uretra sufficiente per impedire la perdita di urine all'incremento della pressione addominale.
  - Terapia chirurgica di secondo livello: risulta essere il posizionamento di sfintere artificiale, particolarmente utile in caso di deficit sfinteriale intrinseco o di fallimento delle sling. Gli sfinteri artificiali, così come le iniezioni intrauretrali possono essere utili nel trattamento del deficit sfinterico intrinseco.

Il trattamento dell'incontinenza urinaria da sforzo lieve si basa su misure **comportamentali**, mentre i casi moderati-gravi o refrattari al trattamento conservativo vengono trattati mediante **chirurgia**. Attualmente, il trattamento farmacologico ha un'utilità molto limitata ed è riservato ad alcuni casi eccezionali.

3.3. Incontinenza urinaria da rigurgito (iscuria paradossa)

Si tratta della situazione clinica nella quale il paziente non riesce ad effettuare una minzione efficace e l'urina si accumula nella vescica fino a che la pressione endovescicale supera la pressione dello sfintere esterno, consentendo la fuoriuscita di una certa quantità di urina (fino a quando la pressione endovescicale sarà pari a quella sfinterica). In questo modo, si comporta come un'incontinenza paradossa, nella quale il paziente urina spesso ma non sufficientemente da svuotare la vescica.

Può avere un'origine neurogena (lesioni midollari, neuropatie del nervo pelvico, etc.) o non neurogena, fondamentalmente da ostruzione cronica mantenuta (IPB, prolasso degli organi pelvici).

Trattamento

Consiste nell'assicurare lo svuotamento vescicale mediante **cateterismo**. Nel caso di patologie neurologiche, di solito non esiste trattamento per il disturbo vescicale e i pazienti si gestiscono con autocateterismo intermittente. Nel caso di origini non neurogene, la necessità di cateterismo è transitoria fino alla correzione chirurgica della causa ostruttiva; dopo l'intervento chirurgico, tuttavia, è possibile che il paziente non recuperi la capacità di minzione spontanea per il danno cronico pregresso sulla vescica e che continui pertanto a richiedere autocateterismo intermittente.

CAPITOLO 4 ANDROLOGIA

Il meccanismo dell'erezione inizia nel sistema nervoso centrale che risponde allo stimolo sessuale trasmettendo tale impulso attraverso i nervi cavernosi (ramo efferente del plesso parasimpatico sacrale) che innervano l'endotelio delle sinusoidi cavernose nonché la loro muscolatura liscia. In questo modo, si verifica rilascio di acetilcolina che nell'endotelio stimola la produzione di ossido nitrico che agisce come mediatore dell'erezione permettendo la trasformazione del GTP in cGMP (cyclic guanosine monophosphate [guanosin-monofosfato ciclico]), il quale consente il rilassamento della muscolatura liscia vascolare nel tessuto cavernoso permettendo che si riempia di sangue e, pertanto, che si verifichi l'erezione. La 5-fosfodiesterasi è l'enzima che degrada il cGMP determinando così la cessazione dell'erezione (detumescenza).

4.1. Disfunzione erettile (SSM15, URO, 1; SSM15, URO, 2)

La disfunzione erettile è definita come l'incapacità di ottenere e mantenere un'erezione che consente di avere rapporti sessuali soddisfacenti con un minimo di 3 mesi di evoluzione in assenza di traumi o intervento chirurgico. Il 52% degli uomini di età compresa tra 40 e 70 anni presenta un qualche grado di disfunzione erettile.

Il **90% dei casi è di eziologia organica** e solo il 10% è dovuto a cause psicogene. Per distinguere i diversi casi, possono essere utili i criteri indicati nella tabella che segue:

PSICOGENA	ORGANICA
Insorgenza improvvisa	Inizio progressivo
Erezioni notturne presenti	Assenza erezioni notturne
Disfunzione situazionale	Disfunzione permanente
Patologia psicologica pregressa	Altre patologie (DM, ipertensione arteriosa, fumatore, ecc.)

Tabella 4.1: Differenze tra la disfunzione erettile di carattere organico e la disfunzione erettile di origine psicogena.

Le **cause della disfunzione erettile organica** sono molteplici e le più frequenti sono quelle vascolari (70%), farmacologiche (10%), iatrogene (10%), neurologiche (5%), endocrinologiche (3%) e traumatiche (2%).

Quelle di eziologia vascolare comprendono diabete, ipertensione, iperomocisteinemia, ipercolesterolemia, cardiopatia ischemica, tabagismo, malattie vascolari periferiche e, in genere, tutti i fattori di rischio cardiovascolare. Fra i farmaci che causano disfunzione erettile, i più importanti sono la digossina, gli antiandrogeni, i betabloccanti, i diuretici e gli psicotropi.

Altre cause di disfunzione erettile sono la chirurgia (ad esempio la prostatectomia radicale) o i traumi della regione pelvica, le patologie tipiche del pene e gli squilibri ormonali che implicano un calo del testosterone (ipogonadismo e iperprolattinemia).

La **diagnosi** si basa fondamentalmente sul quadro clinico riferito dal paziente ed è necessario un consulto aggiuntivo da parte dell'urologo. Inizialmente, è fondamentale effettuare un'anamnesi esaustiva che comprenda informazioni sulla sfera psicosessuale, un esame obiettivo per evidenziare eventuali alterazioni genitali o neurologiche e analisi di laboratorio che comprendano profilo glicemico, lipidico e ormonale (SSM15, URO, 1). Nei casi più complessi (pazienti giovani, traumi o interventi chirurgici pelvici, cattiva risposta al trattamento), è possibile effettuare accertamenti complementari come il test di tumescenza peniena notturna (misurazione del numero e della qualità delle erezioni spontanee del soggetto durante la fase REM del sonno), ecocolordoppler penieno basale e dinamico (ovvero dopo farmaco infusione intracavernosa di prostaglandine - PGE1) che consente di valutare lo stato arterioso, la presenza di fistole o l'incompetenza del sistema venoso nel mantenere l'erezione o, in ultima istanza, l'arteriografia pudenda, al fine di valutare l'integrità vascolare in caso di traumi o chirurgia pelvica.

Il **trattamento** della disfunzione erettile avviene per gradi e per prima cosa si correggono i fattori scatenanti (diabete, dislipidemia, etc.). In seconda battuta, è possibile somministrare gli inibitori della fosfodiesterasi tipo 5 (sildenafil, vardenafil, tadalafil) (SSM15, URO, 2), tenendo conto delle controindicazioni. Se tali farmaci non si rivelassero efficaci, si deve ricorrere alla terza misura: somministrazione endocavernosa o endouretrale di PGE1 la cui complicanza più importante è il priapismo. Nei casi refrattari, l'ultimo livello di trattamento corrisponderebbe all'impianto di una protesi del pene.

Nei casi di **origine psicogena**, il trattamento deve basarsi sulla terapia comportamentale e sul sostegno psicologico, talvolta integrati da terapia farmacologica.

EFFETTI AVVERSI	Cefalea Flushing facciale Artromialgie Dispepsia
CONTRO-INDICAZIONI	Pazienti con controindicazioni allo svolgimento di attività fisica moderata Pazienti in trattamento farmacologico con nitroderivati per il grave rischio di ipotensione
NECESSARIO ADEGUAMENTO DOSI	Epatopatia Trattamento con farmaci che modificano il metabolismo epatico Retinite pigmentosa

Tabella 4.2: Considerazioni nel trattamento con inibitori della 5-fosfodiesterasi.

4.2. Priapismo

Il priapismo è definito come un'erezione peniena prolungata (oltre 4 ore), senza che si verifichi la regressione spontanea, non seguita da eiaculazione né accompagnata da eccitazione sessuale. Rappresenta un'urgenza che necessita di trattamento immediato: maggiore è la durata del priapismo, maggiore è il rischio di un danno funzionale permanente della funzione sessuale.

È la conseguenza di flusso anomalo od eccessivo (priapismo ad alto flusso) o dell'ostacolato deflusso (priapismo a basso flusso) del sangue dai corpi cavernosi per cause infiammatorie (trom-

boflebiti), neoplastiche (neoplasie primitive dei corpi cavernosi o metastatiche del retto o della prostata), traumatiche, neurologiche, patologie ematiche (anemia falciforme, emofilia, policitemia, leucemia mieloide) e farmacotossiche. Nel 50% dei casi è idiopatico.

EMATOLOGICHE	Anemia falciforme, Leucemia, Talassemia, Policitemia, Coagulopatie, Nutrizione parenterale
TRAUMATICHE E CHIRURGICHE	Trauma del midillo spinale, perieno e perineale, Anastomosi arteriosa dei corpi cavernosi, Morso di serpente
NEOPLASTICHE	Tumore della prostata, Tumore della vescica, Carcinoma uroteliale, Tumore del rene, Mieloma, Tumore del pene, Tumore del rettosigma
NEUROLOGICHE	Ernia del disco (L4-L5), Aneurisma cerebrale rotto, Tumore del midollo spinale o metastasi, SM, Anestesia spinale, Ciclismo
INFETTIVE	Prostatite, Uretrite, Parotite, Sifilide, Malaria, Rabbia, Disordini metabolici, Polmonite atipica
FARMACOLOGICHE	Trattamento ICI, Eparina, Teofillina, Imipramina, Aloperidolo, Cocaina, Nitroglicerina, Cloxapina

Tabella 4.3: Principali cause secondarie di priapismo.

Viene classificato in ischemico (a basso flusso, veno-occlusivo), non ischemico (ad alto flusso, arterioso) e ricorrente (sottotipo di ischemico, frequente nei pazienti con anemia falciforme).

La forma **ischemica** (95% dei casi) è secondaria a stasi all'interno dei corpi cavernosi per ostruzione del deflusso venoso ed è caratterizzata da diminuzione di O_2, aumento di CO_2, valori di pH <7 e valori elevati di PCO_2; ciò porta, dopo 12-24 ore, ad alterazioni irreversibili della muscolatura dei corpi cavernosi, che alla fine esita in fibrosi.

La forma **non ischemica** è secondaria a trauma chiuso del pene o del perineo con lacerazione dell'arteria cavernosa che porta alla formazione di una fistola tra l'arteria e gli spazi lacunari del tessuto sinusoidale. Almeno inizialmente avviene con un normale deflusso venoso.

La diagnosi si basa su:

- **Un'accurata anamnesi**
  Disordini ematologici, traumi, farmaci assunti, durata e intensità del dolore.
- **Esame obiettivo**

ISCHEMICO (BASSO FLUSSO)	NON ISCHEMICO (ALTO FLUSSO)
Doloroso	Non doloroso
Colorazione blu-livido	Colorito cutaneo normale
Corpi cavernosi rigidi	Corpi cavernosi semi-rigidi
Assenza di pulsatilità del pene	Pulsatilità del pene

Tabella 4.4: Priapismo ischemico vs non ischemico.

- **Esami ematochimici**
  Screening per psicofarmaci e droghe.
- **Emogasanalisi dei corpi cavernosi**
  Nella forma ischemica il sangue appare scuro e viscoso con ipossia, ipercapnia e acidosi; nella forma non ischemica il sangue è rosso rutilante e l'EGA è simile a quello del sangue arterioso sistemico.

	PO_2	PCO_2	pH
ISCHEMICO	<30 mmHg	>60 mmHg	<7,25
NON ISCHEMICO	>90 mmHg	<40 mmHg	7,4
NORMALITÀ	40 mmHg	50 mmHg	7,3

Tabella 4.5: EGA dei corpi cavernosi.

- **Ecocolordoppler dei corpi cavernosi**
  Mostra nella forma ischemica un flusso arterioso basso o assente, mentre nella forma non ischemica è incrementato o normale.
- **Arteriografia (cavernosografia)**
  Il suo valore diagnostico è stato soppiantato dall'ecografia e ad oggi si utilizza solo nei casi in cui si rende necessaria l'embolizzazione ai fini terapeutici.

L'obiettivo **terapeutico** è duplice: ottenere una rapida detumescenza e preservare la funzione erettile, ricordando che dopo 72 ore dall'insorgenza si possono risolvere l'erezione e il dolore, ma non si avranno benefici sulla DE. In caso di **p. ischemico** di prima scelta è l'evacuazione ematica dei corpi cavernosi con eventuale irrigazione con soluzione fisiologica, che risulta efficace solo nel 30% dei casi. Successivamente si può effettuare l'iniezione intracavernosa di sostanze alfa-adrenergiche che facilitano il meccanismo della detumescenza (fenilefrina). In caso di fallimento della terapia medica si ricorre a un approccio chirurgico per drenare il sangue in un sistema a bassa pressione, attraverso la formazione di shunt tra corpi cavernosi e altri distretti (glande di prima scelta, corpo spongioso, vena safena).

Nel **p. non ischemico** di prima scelta è l'osservazione (il 62% dei casi si risolvono spontaneamente) con l'ausilio di ghiaccio e benda compressiva. Successivamente si può ricorrere ad arteriografia con embolizzazione e solo in ultima scelta alla legatura chirurgica.

4.3. Malattia di La Peyronie

Detta anche *"induratio penis plastica"* è una malattia acquisita della tonaca albuginea del pene e caratterizzata dalla formazione di una placca fibrotica. La sua eziologia è poco conosciuta ed è associata ad altre collagenopatie come la malattia di Dupuytren, quella di Ledderhose (noduli plantari) o la sclerodermia. È caratterizzata da incurvamento del pene in erezione che può essere associato ad accorciamento penieno, erezione dolorosa o disfunzione erettile. La diagnosi viene effettuata mediante la palpazione della placca fibrotica, l'osservazione di autoscatti fotografici in erezione per valutare la curvatura e l'ecografia peniena per delimitare la placca. Per il trattamento sono stati utilizzati agenti come la colchicina, il tamoxifene o la vitamina E ipotizzando un loro effetto antinfiammatorio sulla placca di fibrosi. Trattamenti prolungati con vitamina E in associazione a cicli di tamoxifene hanno buone percentuali di stabi-

lizzazione di placca con risoluzione dell'infiammazione. Molto promettente è il trattamento intraplacca con collagenasi del *Clostridium histolyticum*. Ottenere la stabilizzazione della placca, la scomparsa del dolore durante il rapporto sessuale spesso può bastare per definire risolta la problematica. A volte però può residuare una curvatura tale che non permette la penetrazione; questa è la condizione che necessita il ricorso alla chirurgia. Il trattamento definitivo è la correzione chirurgica della curvatura mediante plicatura della tonaca albuginea nei casi in cui questa impedisca la penetrazione. Quando presente, è necessario trattare anche la disfunzione erettile associata e, nei casi refrattari, è buona indicazione l'impianto di una protesi peniena che corregga la curvatura e la disfunzione erettile.

4.4. Eiaculazione precoce

(SSM15, URO, 3; SSM15, URO, 7; SSM16, URO, 8; SSM16, URO, 9)

Si tratta di una delle disfunzioni sessuali più frequenti. È definita dall'incapacità di raggiungere un controllo volontario dell'eiaculazione dopo avere raggiunto un alto livello di eccitazione sessuale in presenza di ansia. Pertanto, intervengono una mancanza di controllo volontario, ansia e un tempo di latenza eiaculatoria breve (un minuto). Il controllo dell'eiaculazione è mediato dalla serotonina. Tradizionalmente, il trattamento era basato sulla psicoterapia, ma l'introduzione degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina ha consentito il trattamento di questa patologia mediante l'assunzione giornaliera di tali farmaci tra i quali il più efficace è la paroxetina. Il problema di questi farmaci è l'assunzione giornaliera, l'effetto di ricaduta alla loro sospensione e la mancanza di efficacia in caso di trattamento ripetuto. Attualmente è disponibile in commercio una nuova molecola, chiamata dapoxetina, che inibisce la ricaptazione della serotonina. Essa agisce aumentando i livelli di serotonina nella fessura sinaptica senza necessità di trattamenti prolungati, consentendone l'uso a richiesta circa 90 minuti prima del rapporto sessuale, con l'eliminazione del farmaco entro poche ore dopo la somministrazione, evitandone l'accumulo e gli effetti avversi. L'efficacia di questo trattamento aumenta di 3-5 volte il tempo di latenza eiaculatoria e attualmente è il trattamento d'elezione.

Tra le cause anatomiche di eiaculazione precoce è bene ricordare il frenulo corto che da un lato può rappresentare fonte di distress psicogeno nel paziente durante il rapporto, dall'altro costitutisce insieme alla corona del glande, una delle zone maggiormante innervate e sensibili allo stimolo meccanico durante il rapporto sessuale. Il trattamento consiste nella frenulotomia e contestuale frenuloplastica.

4.5. Infertilità maschile

L'infertilità di coppia viene definita come il mancato concepimento dopo 12 mesi (OMS). Il numero delle coppie infertili è stimato al 15-20%, percentuale in aumento a causa di fattori ambientali, stile di vita, alimentazione ed aumento dell'età media in cui si cerca di concepire. L'infertilità maschile è causa di circa il 50% dell'infertilità di coppia. La capacità fertile nel maschio si basa su una fase secretoria (produzione degli elementi germinali, gli spermatozoi) e una successiva escretoria (trasporto all'esterno attraverso le vie escretrici). L'infertilità maschile riconosce cause idiopatiche (fino al 60%) e note, che possono essere suddivise in pre-testicolari (alterazione ipotalamica od ipofisaria), testicolari (danno primitivo testicolare) o post-testicolari (a livello di vie seminali o ghiandole annesse).

Eziologia

Le forme **pre-testicolari** sono causate da alterazioni a livello di ipotalamo o ipofisi che determinano un deficit nella secrezione di gonadotropine e conseguente ipogonadismo ipogonadotropo. Possono essere congenite, con un mancato sviluppo dei caratteri sessuali e genitali prepuberi, o acquisite dopo la pubertà con involuzione dei caratteri sessuali e ipotrofia testicolare.

Le cause acquisite più comuni sono secondarie ad adenomi ipofisari, craniofaringiomi, terapia chirurgica o radiante ed utilizzo di anabolizzanti. Cause **testicolari**:

- **Varicocele**
- **Orchite** **(vedere il capitolo 5)**
- **Criptorchidismo** **(trattata in Pediatria)**
- **Torsione del funicolo** **(trattata in Pediatria)**
- **Tumori del testicolo** **(vedere il capitolo 12)**
- **Anomalie genetiche**
  Delezioni regione AZF (human azoospermia factor) nel braccio lungo del cr Y; sindrome di Klinefelter (47 XXY), che è la causa più frequente di ipogonadismo ipergonadotropo (incidenza 1 ogni 500 nati), ed è caratterizzata da testicoli bilateralmente atrofici, aumentati di consistenza, azoospermia o grave oligospermia; maschio XX (discordanza del sesso fenotipico, maschile, e quello genotipico, femminile, causata da una traslocazione sul cr X della sequenza SRY, responsabile del differenziamento gonadico maschile), rara condizione caratterizzata da ipotrofia testicolare e azoospermia.

Le cause **post-testicolari** sono in genere di origine *ostruttiva*. Le forme *congenite* sono difetti di sviluppo delle vie seminali (agenesia o difetto di canalizzazione), suddivise in base alla sede in *prossimali* (epididimo e dotto deferente), *distali* (ampolla deferenziale, vescicole seminali e dotti eiaculatori) e forme *estese* (la totalità delle vie seminali, mono o bilaterale). Le forme *distali* rappresentano l'1-5% delle cause di infertilità maschile e il 5-10% delle azoospermie e riconoscono cause *congenite*, patologie cistiche prostatiche (comunicanti o non con la via seminale, di origine Mülleriana o Wolffiana) e atresia-aplasia delle vie seminali distali (sindrome di agenesia dei dotti deferenti, CBAVD), e *cause acquisite*, secondarie a infezioni, calcoli e stenosi postchirurgiche (chirurgia endoscopica prostatica).

FORME SECRETORIE	Ipogonadismo ipogonadotropo da alterazione ipotalamica o ipofisaria Cause genetiche (delezione AZF, sindrome di Klinefelter, maschio XX, etc.) Orchiectomia secondaria a tumore del testicolo, torsione testicolare o trauma Criptorchidismo Varicocele Danno testicolare da terapia radiante Infezioni (orchite, parotite)
FORME OSTRUTTIVE	Distali (vescicole seminali, ampolla deferenziale, dotti eiaculatori) Prossimali (epididimo, dotto deferente) Estese

Tabella 4.6: Cause di infertilità maschile.

Una forma escretoria estesa particolare è la fibrosi cistica (1,5% dei casi di sterilità maschile) (mutazione CFTR cr 7) che può causare danni metabolici e agenesia congenita dei vasi

deferenti e vescichette seminali. Le forme acquisite possono essere secondarie a fenomeni infiammatori o iatrogeni (durante ernioplastica o orchidopessi).

Diagnosi

- **Anamnesi accurata**
  Anomalie congenite, infezioni sistemiche (parotite), traumi. **(SSM16, URO, 8)**
- **Esame obiettivo**
  Testicoli (forma, dimensione e consistenza), prostata e vescicole seminali.
- **Esame del liquido seminale**
  Effettuato dopo astinenza (3-5 gg), in cui vengono valutati aspetto, volume, viscosità, pH, concentrazione, motilità, morfologia degli spermatozoi e presenza di anticorpi anti-spermatozoi. Permette di diagnosticare quadri di oligospermia (ridotta concentrazione degli spermatozoi), astenospermia (ridotta motilità), teratospermia (elevata percentuale di forme atipiche), azoospermia (assenza di spermatozoi nel liquido seminale). Permette inoltre la diagnosi differenziale tra le forme ostruttive distali in cui il volume del liquido seminale è nella norma, da quelle prossimali, caratterizzate da azoospermia a basso volume (oligoposia <1,5 ml) e basso pH.

Ricorda...

Nel caso di un quadro di oligoastenoteratozoospermia all'esame del liquido seminale che presenti tuttavia normali valori di testosteronemia totale associati ad elevati livelli di gonadotropine, è possibile porre diagnosi di oligoastenoteratozoospermia secondaria ad ipogonadismo compensato **(SSM16, URO, 9)**

4.6. Malattie del funicolo spermatico

Varicocele

Trattasi di un'affezione comune appartenente alle malattie dello scroto, abbastanza frequente, che colpisce il 10% dei soggetti maschi con età compresa fra 15 e 45 anni. È una dilatazione delle vene del plesso pampiniforme. Molto più frequente a sinistra, ciò imputabile al maggior carico venoso legato allo sbocco ad angolo retto della vena gonadica sinistra nella vena renale omolaterale. Contrariamente a destra la vena gonadica sboccando ad angolo chiusa sulla vena cava, che a sua volta svolge effetto suzione, sicuramente ha minor carico venoso.

La presenza di un varicocele, in soggetti anziani, impone l'esecuzione di esami per valutazione dei reni e del retroperitoneo, in quanto un alterato deflusso venoso può derivare da un ingombro da massa dello spazio renale o retroperitoneale omolaterale.

Sintomatologicamente il varicocele determina senso di peso e dolore sordo a livello dell'emiscroto sinistro.

Obiettivamente si evidenzia una massa, il cosiddetto sacco di vermi, localizzata superiormente e posteriormente al testicolo. La posizione supina ne riduce le dimensioni.

La diagnostica prevede l'esecuzione di uno spermiogramma, che in circa il 50% dei casi mette in evidenza una riduzione della motilità degli spermatozoi, incremento delle forme anomale, tutte cause di infertilità.

L'ecocolordoppler permette di evidenziare la dilatazione del plesso pampiniforme e con la manovra di Valsalva ed il doppler di quantificare il grado di reflusso e quindi la gravità della incompetenza venosa. **(SSM19, G, 25)**

La terapia impone in caso di dolore locale ed alterazione dello spermiogramma un intervento chirurgico.

Vi è la possibilità di scleroembolizzare la vena spermatica ottenendo ottimi risultati con accesso vascolare femorale. È un intervento mininvasivo eseguito dal radiologo interventista.

Ottimi risultati sono ottenuti anche con la chirurgia classica. La legatura della vena gonadica sinistra può essere eseguita alta a livello della spina iliaca anteriore superiore con la tecnica di Palomo, oppure bassa a livello del canale inguinale con la tecnica di Ivanissevich, facendo attenzione all'isolamento dell'arteria testicolare. La legatura dell'arteria potrebbe determinare l' atrofia del testicolo ed il peggioramento del quadro clinico iniziale.

Spermatocele ed idrocele

Lo spermatocele è una lesione cistica (singola o multipla) dell'epididimo, indolore, contenente spermatozoi, spesso localizzata a livello della testa dell'epididimo. Difficilmente supera il centimetro di diametro massimo, ma può raggiungere anche volumi superiori determinando però solo problemi estetici e d'ingombro. Il trattamento è l'asportazione chirurgica nei casi sintomatici.

La diagnosi differenziale è da effettuare con l'idrocele, che invece è una raccolta di liquido peritoneale tra i foglietti della tunica vaginale.

Esistono due forme di idrocele, la comunicante e la secondaria a traumi.

La prima, frequente in età pediatrica, si sviluppa per mancata chiusura del processo vaginale per cui si ha una comunicazione tra cavità addominale e scrotale. Sintomatologicamente il paziente lamenterà solo senso di peso a livello dell'emiscroto coinvolto e noterà incremento volumetrico alla sera, mentre noterà riduzione volumetrica al mattino, al risveglio, per effetto della posizione supina che favorisce un parziale riassorbimento del liquido in addome e comunque un mancato rifornimento dalla breccia vaginale pervia.

La forma secondaria è frutto di traumi locali, processi infettivi o eventuali trattamenti radioterapici come effetto da essudato locale. Caratteristicamente non cambiano le dimensioni tra ore diurne e notturne e spesso vi è dolenzia locale alla palpazione.

Il trattamento, nei casi sintomatici, è chirurgico. Nel comunicante, con chiusura del dotto peritoneo-vaginale; nel non comunicante, con resezione ed eversione della tunica vaginale.

CAPITOLO 5 INFEZIONI URINARIE

L'infezione urinaria consiste nell'invasione, generalmente batterica, dell'urotelio. Ne consegue una risposta infiammatoria che, di solito, si presenta con manifestazioni cliniche quali frequenza, urgenza, disuria, piuria e batteriuria associata. La presenza di febbre suggerisce infezione localizzata in una struttura parenchimatosa. Le infezioni delle vie urinarie (IVU o UTI, urinary tract infections) sono le più frequenti di tutte le infezioni **batteriche**. Si tratta dell'infezione nosocomiale più frequente in Italia. La cateterizzazione uretrale è il fattore di rischio fondamentale per l'acquisizione di un'infezione urinaria nosocomiale: è stato dimostrato che la maggior parte dei pazienti con cateterismo vescicale da più di 2 settimane presenta batteriuria **(SSM15, G, 34)**. Occupa il secondo posto fra le infezioni trattate nell'assistenza medica primaria. È la causa più frequente di sepsi da bacilli gram-negativi nei pazienti ricoverati e nei trapiantati renali. È molto più frequente nelle donne (rapporto 20:1) in età fertile. Nell'uomo si osservano due picchi d'incidenza: il lattante con meno di 3 mesi di vita (in relazione ad alterazioni anatomiche o funzionali delle vie urinarie), che determina in alcuni casi sepsi neonatale, e negli uomini di età superiore a 70 anni (secondaria a ostruzione cervico-uretrale da iperplasia prostatica benigna).

5.1. Eziologia e patogenesi (SSM16, URO, 4)

La maggior parte dei patogeni delle vie urinarie è costituita da bacilli **gram-negativi** anaerobi facoltativi, microrganismi comuni nella flora intestinale. Possono essere causate anche da alcuni **gram-positivi** come lo *Staphylococcus saprophyticus* ed *Enterococcus faecalis*. Raramente, gli **anaerobi** sono causa d'infezione urinaria come agenti eziologici isolati, ma devono essere sospettati in pazienti sintomatici con colture negative. Sono la causa eziologica più frequente degli ascessi genitourinari (88%) e comuni produttori di gas e cavitazione.

Per quanto riguarda la **patogenesi**, è necessario segnalare tre possibili vie d'infezione: ematogena, linfatica e ascendente; quest'ultima è quella con la maggiore rilevanza clinica. Nelle infezioni causate da *Staphylococcus aureus*, è necessario cercare un focolaio infettivo primario, presente anche nell'80% dei casi, da cui è derivata l'infezione urinaria per disseminazione ematogena.

Nelle **infezioni urinarie acquisite nella comunità**, *E. coli* causa l'85% dei casi nelle donne. Altri enterobatteri rappresentano il 5-10% delle infezioni delle vie urinarie e fra questi si trovano diversi tipi di *Proteus* e *Klebsiella*. Lo stafilococco saprofitico è responsabile del 10-30% dei casi che si verificano nelle donne giovani. Anche il 75% dei casi negli uomini è causato da bacilli gram-negativi, ma solo il 25% è dovuto a *E. coli*, che comunque continua a essere il batterio isolato con maggiore frequenza nelle colture. Lo stafilococco saprofitico è raro nell'uomo.

Nell'**infezione nosocomiale** sono presenti gli stessi batteri dell'ambiente comunitario, ma con prevalenze diverse e in genere percentuali di resistenza antibiotica maggiori. Anche in questo caso *E. coli* è la specie più frequente ed è responsabile del 50% dei casi. L'enterococco è un germe con prevalenza elevata rispetto a quanto lo sia in comunità. *Pseudomonas*, *Citrobacter* e *Serratia* completano le specie maggiormente prevalenti in questo tipo d'infezioni. Un problema crescente in ambito ospedaliero è costituito da infezione urinaria secondaria a batteri ESBL positivi (betalattamasi ad ampio spettro), soprattutto negli strati di *E. coli* e *Klebsiella*, in quanto comportano difficoltà importanti per il loro trattamento a causa della resistenza agli antibiotici.

Le **infezioni da funghi** sono molto più rare, sebbene siano causa d'infezioni nei pazienti immunodepressi ricoverati in unità di terapia intensiva. *Candida albicans* è l'uropatogeno con prevalenza maggiore in questo gruppo, seguito da altre specie di *Candida* e *Turulopsis glabrata*. Il rene è l'organo colpito più di frequente nella candidosi sistemica, potenzialmente mortale senza trattamento.

Ricorda...

L'infezione da *Pseudomonas* è favorita da qualsiasi anomalia anatomica, funzionale o metabolica delle vie urinarie

5.2. Diagnosi

La diagnosi d'infezione urinaria implica una raccolta adeguata del campione, la corretta interpretazione del sedimento urinario e dei risultati delle colture urinarie, nonché la conoscenza degli esami per la sua localizzazione.

Esistono tre metodi diversi per il **prelievo dei campioni** di urina, che in ordine crescente di rischio di contaminazione sono: aspirazione sovrapubica (molto utile nei neonati e nei paraplegici), cateterizzazione uretrale (che deve essere effettuata solo nelle donne) e campioni del "mitto intermedio" della minzione spontanea (quello utilizzato più di frequente), previo lavaggio dei genitali con iodopovidone, separazione delle grandi labbra nelle donne e retrazione del prepuzio negli uomini.

Una volta raccolto il campione, si deve effettuare un'**analisi sistematica** mediante l'utilizzo di **strisce reattive** che forniscono informazioni su pH, presenza di proteine, urobilinogeno e glucosio ed evidenza indiretta sulla presenza di batteri (nitriti) e leucociti (esterasi leucocitaria), nonché osservazione microscopica del **sedimento** centrifugato per la visualizzazione dei batteri (**batteriuria**), eritrociti (**microematuria**, presenza di almeno 5 eritrociti per campo) e leucociti (**leucocituria e piuria**, 10 o più leucociti per campo). La **piuria sterile** può essere indicativa di nefrolitiasi, tubercolosi o tumore. La piuria, pertanto, non è sinonimo d'infezione.

Cause di piuria sterile
Nefropatia tubulointerstiziale acuta e cronica
Nefropatia da analgesici
TBC genitourinaria
Cistite interstiziale
Prostatite cronica
Uretrite, reumatismi

Tabella 5.1: Cause di piuria sterile.

L'**urinocoltura** insieme all'**antibiogramma** consente di stabilire la diagnosi eziologica **(SSM16, URO, 3)**. La raccolta del campione deve essere adeguata affinché non sia contaminato con flora dell'epitelio genitale. L'urinocoltura è indicata in tutti

i casi d'infezioni delle vie urinarie, tuttavia nei casi di primo episodio di cistite non complicata nella donna in premenopausa, per la diagnosi può considerarsi sufficiente la presenza di esterasi leucocitaria o nitriti in una striscia reattiva (striscia positiva) per iniziare un trattamento empirico di breve durata (3 giorni).

Il conto delle unità formanti colonie (UFC) è considerato rilevante per la diagnosi d'infezioni delle vie urinarie. In genere, si considera batteriuria significativa per tutti i campioni la cui conta è **superiore a 10^5 UFC/ml**, valore che indica elevata probabilità d'infezione. Tuttavia, non esiste una conta fissa delle UFC che possa essere considerata significativa per tutti i tipi d'infezioni e circostanze. Esiste una serie di valori considerati clinicamente rilevanti:

- 10^3 UFC/ml nelle donne con cistite acuta non complicata (minzione spontanea);
- 10^4 UFC/ml nelle donne con pielonefrite acuta non complicata (minzione spontanea) e nelle IVU negli uomini;
- 10^5 UFC/ml nelle donne con IVU complicata;
- qualsiasi conta è significativa se il campione viene ottenuto mediante puntura sovrapubica.

La presenza nell'urinocoltura di diversi germi di solito è dovuta a contaminazione del campione, ma s'ipotizza una possibile IVU se è presente un batterio dominante, sintomatologia e piuria in assenza di cellule dell'epitelio vaginale.

Esistono alcuni casi nei quali è necessario ricorrere alle tecniche d'imaging delle vie urinarie al fine di escludere complicanze derivate dell'infezione o la presenza di anomalie anatomiche e/o funzionali predisponenti.

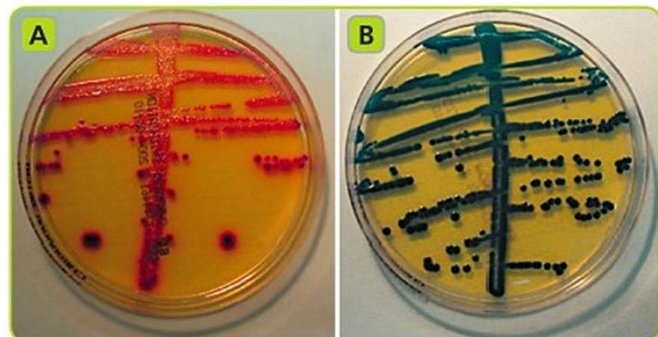



Figura 5.1: Crescita di germi uropatogeni su terreno di coltura cromatogeno. A. *Escherichia coli*. B. *Klebsiella pneumoniae*.

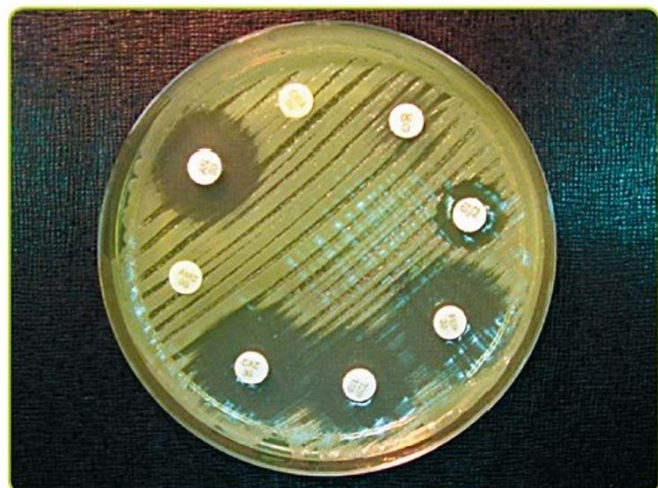



Figura 5.2: Antibiogramma con piastre per test di sensibilità in una coltura di *Pseudomonas aeruginosa*.

Pielonefrite complicata nella donna
Pielonefrite nell'uomo
Cistite ricorrente
Prostatite e orchiepididimite
Nell'infanzia: nel maschio già al primo episodio e nella femmina dopo due o più episodi

Tabella 5.2: Indicazione di studio con esami d'imaging nelle infezioni delle vie urinarie.

5.3. Classificazione (SSM16, URO, 3)

Le infezioni urinarie possono essere classificate in base a diversi criteri: sede, rischio di complicanza, ricorrenza e batteriuria significativa asintomatica.

In base alla sede possono essere distinte in due grandi gruppi

Infezioni delle vie urinarie inferiori o delle basse vie urinarie

- **Cistite**
- **Prostatite**
- **Orchiepididimite**
- **Uretrite**
  (trattata in Dermatologia).

Infezioni delle vie urinarie superiori o delle alte vie urinarie

- **Pielonefrite (acuta o cronica)**
- **Nefrite interstiziale batterica**
- **Ascesso parenchimatoso renale**
- **Ascesso perirenale.**

Per il rischio potenziale di complicanze

Infezione complicata o potenzialmente complicata

Si definiscono infezioni complicate o potenzialmente complicate tutte quelle infezioni con rischio moderato o elevato di sfociare in sepsi, distruzione tissutale o altri stati ad alto rischio di morbilità o mortalità. Inoltre l'infezione grave può nascondere un'anomalia anatomica, funzionale o metabolica delle vie urinarie precedentemente sconosciuta che in genere richiede ulteriori accertamenti e cambi di strategia terapeutica. La presenza di alcuni di questi fattori controindica l'uso di un regime breve di terapia antibiotica e obbliga ad iniziare una terapia antibiotica a lungo termine.

Sesso maschile
Anziani
Presenza di febbre
Sintomi di durata superiore a 7 giorni
Ematuria
Anamnesi di litiasi
Segni o sintomi di ostruzione delle vie urinarie
Procedure urologiche
Ricovero recente
Gravidanza, diabete o immunosoppressione
Infezioni da germi resistenti
Anomalie anatomiche o funzionali
Infezione durante l'infanzia
Somministrazione recente di antibiotici

Tabella 5.3: Fattori che aumentano il rischio di complicanza di un'infezione urinaria.

Infezione isolata, non risolta e ricorrente

Il concetto d'**infezione isolata** comprende tutte le prime infezioni e quelle che insorgono a più di 6 mesi di distanza da un'infezione pregressa.

L'**infezione non risolta** è quella che non risponde ad un regime adeguato di terapia antibiotica, con sintomi persistenti e/o senza risoluzione, in base al risultato delle colture, nel corso del trattamento. Possono passare inosservate, se non vengono effettuate urinocolture a determinati intervalli durante il trattamento oppure se s'interpretano come negative le colture con conte inferiori a 10^5 UFC/ml. La causa più frequente è la resistenza batterica alla terapia antibiotica prescelta. Inoltre, la non adesione terapeutica è una causa d'infezione non risolta.

L'**infezione ricorrente** consiste nella comparsa di nuova infezione dopo la risoluzione clinica iniziale, definita da colture negative dopo terapia antibiotica adeguata. La ricorrenza può essere la conseguenza di una **reinfezione** o di una **recidiva** (persistenza batterica nel tratto urinario). La reinfezione è la causa del 95% delle infezioni ricorrenti nelle donne. Sono causate da germi diversi da quelli trattati in precedenza e il periodo di comparsa di solito è superiore a due settimane dalla infezione precedente. La recidiva, al contrario, è più frequente nell'uomo e può implicare anomalie anatomiche o funzionali delle vie urinarie. In genere, è dovuta allo **stesso microrganismo** trattato in precedenza e di solito compare in un intervallo di tempo inferiore (meno di due settimane).

Concetto di batteriuria significativa asintomatica

Consiste nella presenza di più di 10^5 UFC/ml in un'urinocoltura in assenza di sintomi di IVU. Si raccomanda lo screening e il trattamento della batteriuria asintomatica nelle gestanti e prima di procedure urologiche a rischio di rottura della mucosa uroteliale. In tutti gli altri casi la batteriuria asintomatica non richiede trattamento.

Gestanti Prima di intervento chirurgico urologico

Tabella 5.4: Indicazioni di trattamento di batteriuria significativa asintomatica.

5.4. Sindromi cliniche e loro trattamento

Cistite acuta

È caratterizzata dalla comparsa improvvisa di disuria, urgenza minzionale, pollachiuria, tenesmo, malessere gastrico e, a volte, ematuria macroscopica (fino al 30% dei casi). In questo caso particolare, l'ematuria non determina una prognosi peggiore. Nei casi di cistite acuta non complicata nella donna giovane in premenopausa non sarà indispensabile prelevare campioni microbiologici e, dopo la determinazione della striscia reattiva positiva, è possibile iniziare terapia antibiotica empirica con regime breve (3-5 giorni di terapia antibiotica) che deve basarsi sulla prevalenza delle resistenze agli antibiotici dell'area geografica, in quanto il profilo di resistenza è molto variabile in base al fattore geografico. Gli antibiotici generalmente utilizzati sono: cotrimoxazolo, fluorochinolonici **(SSM16, S, 23)**, nitrofurantoina o amoxicillina-acido clavulanico, cefalosporine orali di seconda generazione e fosfomicina. In genere, nelle aree in cui la resistenza degli uropatogeni ai chinoloni è superiore al 20%, si raccomanda l'uso di un altro gruppo antibiotico fra quelli citati in precedenza. Se le manifestazioni cliniche scompaiono, non è necessario effettuare un'urinocoltura post-trattamento. Non è necessario neanche ricorrere alle tecniche d'imaging o esami funzionali per lo studio delle vie urinarie.

D'altra parte, nei casi di cistite acuta con criteri di complicanza oppure nella donna in post-menopausa, il trattamento deve protrarsi per almeno 7-14 giorni. Inoltre, è necessaria la conferma dell'efficacia del trattamento mediante urinocoltura al termine del ciclo antibiotico.

Pielonefrite acuta

Consiste nell'infezione acuta del parenchima renale. Sono fattori predisponenti per lo sviluppo di pielonefrite acuta la litiasi, il reflusso vescico-ureterale, i tumori uroteliali e alcune anomalie anatomiche (rene a ferro di cavallo, rene a spugna, malattia policistica dell'adulto, etc.). Le cisti renali semplici non aumentano il rischio. Clinicamente, presenta **manifestazioni cliniche sistemiche** (febbre, malessere generale, brividi), dolore lombare unilaterale con manovra di Giordano positiva unilateralmente e, talvolta, sindrome minzionale. La manovra di Giordano si attua con il paziente in posizione seduta, con il tronco flesso in avanti; il medico, con il bordo ulnare della mano a taglio, percuote la loggia renale del paziente, situata nella regione lombare (nell'angolo costovertebrale) e, in caso di pielonefrite acuta e calcolosi, questa manovra suscita un dolore violento perché va a percuotere direttamente l'area infiammata. **(SSM19, G, 139)** Nelle analisi, compaiono leucocitosi neutrofila, ematuria, piuria e, a volte, cilindri leucocitari. È presente un incremento della proteina C reattiva sierica (PCR). In questo caso, è necessario anche il prelievo di campioni per emocoltura in coincidenza con picchi febbrili. Per quanto riguarda la gestione, è possibile distinguere:

- **Pielonefrite acuta con criteri di IVU non complicata, senza grande coinvolgimento dello stato generale**
  Osservazione per 6-12 ore, raccolta urine per urinocoltura ed antibiogramma. Trattamento empirico fino all'antibiogramma che consiste in fluorochilolonici o ceftriaxone o cefotaxime amminoglicoside (gentamicina) associato ad ampicillina riservato nei pazienti immunodepressi o comorbilità. È opportuno effettuare analisi di controllo nelle 48-72 ore successive ai consulti esterni per valutare l'evoluzione.
- **Pielonefrite acuta non complicata con grave coinvolgimento dello stato generale o pielonefrite acuta complicata**
  Ricovero ospedaliero. Terapia antibiotica empirica per via endovenosa con cefotaxima (per coprire enterococco) più amminoglicoside (gentamicina) o monoterapia con betalattamico ad ampio spettro (imipenem, meropenem o piperacillina-tazobactam) fino all'antibiogramma. La durata del trattamento deve essere di 10-21 giorni.

L'ecografia è altamente consigliabile per escludere ostruzione o litiasi. Se non si osservano miglioramenti entro 72 ore in una pielonefrite acuta, è necessaria un'ecografia o una TC. Inoltre, in questa fase, è necessario rivedere il trattamento e adeguarlo in base all'antibiogramma, se disponibile, o cambiarlo in caso di sospetto di resistenza. La pielonefrite acuta da *Pseudomonas aeruginosa* è associata ad ostruzione delle vie urinarie da stenosi, presenza di litiasi, manipolazioni o presenza di catetere urinario. In tutti i casi, si tratta di una pielonefrite complicata. Per il trattamento, è necessario utilizzare preferibilmente antibiotici con attività specifica anti-*Pseudomonas* come la piperacillina-tazobactam o la ceftazidima. L'amminoglicoside con azione anti-*Pseudomonas* è l'amikacina.

Si ricordi che tutte le ostruzioni delle vie urinarie che implicano infezione richiedono manovre e/o procedure di disostruzione (preferibilmente nefrostomia percutanea, in alternativa stenting ureterale).

Pielonefrite cronica

Danno renale che compare dopo pielonefriti acute ripetute. La causa più frequente è il reflusso vescico-ureterale.

Forme rare di pielonefrite:

- **Pielonefrite enfisematosa**
  Caratterizzata da una infezione necrotizzante acuta renale e perirenale; tipica del paziente diabetico e solitamente causata da *E. coli*, che induce fermentazione degli zuccheri con produzione di gas. Alla TC si vede aria all'interno del parenchima renale. È un'emergenza chirurgica: la maggior parte dei pazienti sono settici e il trattamento è la nefrectomia radicale. In rari casi un approccio conservativo medico può essere tentato. La mortalità raggiunge il 43%.
- **Pielonefrite xantogranulomatosa**
  Infezione renale cronica, generalmente associata alla presenza di litiasi ostruente; il rene è tipicamente aumentato di volume, con un diffuso infiltrato di macrofagi schiumosi ricchi di lipidi, e vi è perdita della funzione renale. Il patogeno più frequente è *Proteus*, seguito da *E. coli*. Alla TC si osserva una massa reniforme con una calcificazione centrale, in assenza di dilatazione. Va in diagnosi differenziale con i tumori. Il trattamento, anche in questo caso, è la nefrectomia.

(Trattata in Nefrologia)

Nefrite interstiziale acuta e pielonefrite focale

La **nefrite interstiziale acuta** consiste in una grande suppurazione renale di tutto il parenchima, con infiltrato leucocitario diffuso senza formazione di ascessi, generalmente dopo pielonefrite acuta con evoluzione negativa. Talvolta è necessaria la nefrectomia.

La **pielonefrite focale** implica la condensazione infiammatorio-infettiva in un punto circoscritto del rene. Può essere diagnosticata mediante esami d'imaging, di solito ecografia, e può essere lo stadio precedente a un ascesso intraparenchimatoso renale. Il trattamento richiede la diagnosi del batterio che causa l'infezione e i regimi di terapia antibiotica a lungo termine.

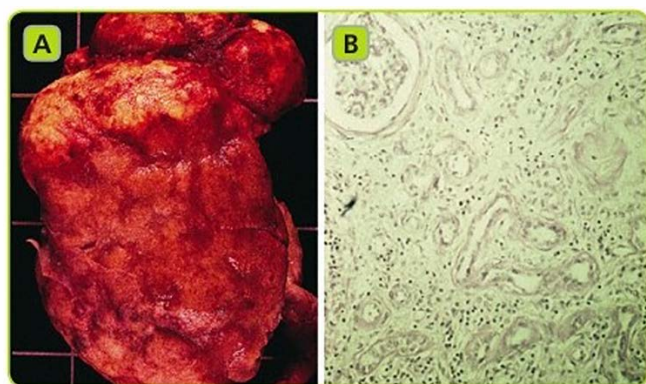



Figura 5.3: Segni morfologici della pielonefrite cronica **A.** A livello macroscopico con aree di cicatrice corticale **B.** A livello microscopico con aree di destrutturazione, atrofia e tiroidizzazione del parenchima renale.

Ascesso renale e perinefritico

In genere causati da infezione ascendente, a volte insorgono per disseminazione ematogena da un focolaio distale. L'eziologia più comune di quest'ultimo è *S. aureus*, che in questo caso presenta sede corticale. Il trattamento consiste in regimi antibiotici per via endovenosa prolungati e il drenaggio percutaneo o chirurgico della raccolta. A volte gli ascessi si aprono nelle vie urinarie, provocando la comparsa di abbondante pus nel sedimento, o nello spazio perinefritico e possono interessare le strutture adiacenti al rene, con conseguente aggravamento del quadro.

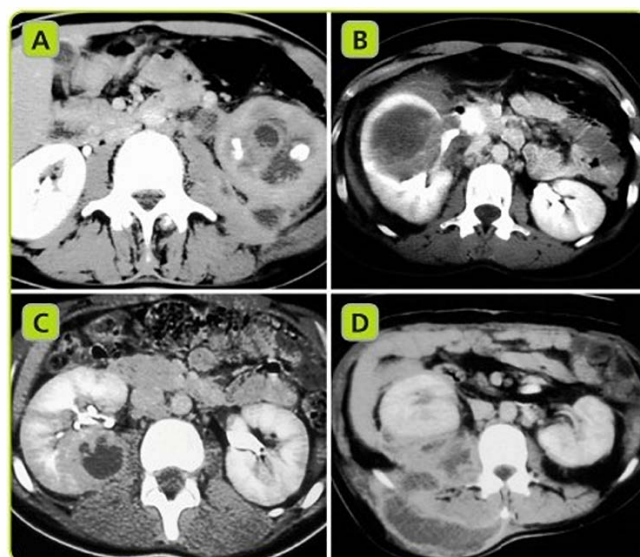



Figura 5.4: La TC è uno strumento ideale per la valutazione dei casi con infezione urinaria complicata. **A.** Pionefrosi litiasica nel rene sinistro. **B.** Pielonefrite focale o nefronia lobare acuta batterica. **C.** Ascesso renale in pazienti portatori di catetere ureterale a doppio J. **D.** Ascesso peri e pararenale con coinvolgimento del psoas.

Prostatite acuta

La causa più comune continua ad essere l'*E. coli*. Si manifesta con dolore perineale e lombare basso bilaterale, febbre, disuria e, talvolta, dolore all'eiaculazione. L'esplorazione rettale evidenzia diminuzione della consistenza in quanto è presente una prostata congestionata, tumefatta, calda e dolorosa. Con la palpazione si rischia d'immettere in circolo emboli settici che possono scatenare una sepsi generalizzata. Sono pertanto controindicati il massaggio prostatico, la cateterizzazione uretrale o la chirurgia uretrale. Nel sedimento compare piuria e la coltura può essere sterile. Se è presente una grave compromissione dello stato generale, è necessario il ricovero ospedaliero. Il trattamento deve essere effettuato con amoxicillina e un aminoglucoside o ciprofloxacina come alternativa per 2-4 settimane. In caso di assenza di risposta a un regime antibiotico corretto è indicato lo studio mediante TC o ecografia per escludere la presenza di un ascesso prostatico; in questo caso, è necessario eseguire un drenaggio dello stesso mediante puntura transrettale.

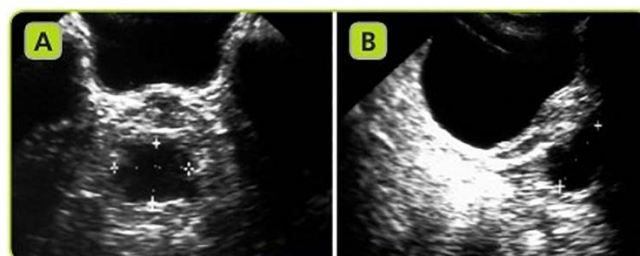



Figura 5.5: Ascesso prostatico in uomo colpito da prostatite acuta con febbre intensa ed evoluzione clinica negativa, messo in evidenza mediante ecografia.

Prostatite cronica batterica

Presenta una minore sintomatologia, con disturbi perineali o genitali, pollachiuria, tenesmo, disuria ed episodi di IVU ricorrenti (stesso germe). Nel liquido ottenuto dopo massaggio prostatico (Test di Stamey) compaiono più di 10 leucociti per campo e macrofagi con corpi ovali grassi. Nell'ecografia semplice, si possono osservare calcificazioni intraprostatiche disseminate. Il trattamento deve essere effettuato in base al

PROSTATITE				
TERMINE CLASSICO	**TERMINE NIDDK**	**QUADRO CLINICO**	**DIAGNOSI**	**TRATTAMENTO**
Prostatite acuta batterica	Prostatite categoria I	Febbre, disuria, dolore perineale, sepsi **Esplorazione rettale SÌ*** (prostata calda e dolorante) NO massaggio prostatico NO cateterizzazione	Piuria Coltura + (*E. coli*) Ecografia	Antibiotico 2-4 settimane
Prostatite cronica batterica	Prostatite categoria II	Larvato Dolore perineale, sindrome minzionale	Sedimento (dopo massaggio prostatico) CON piuria **Coltura +/-**	Antibiotico 4-6 settimane
Prostatite non batterica	Prostatite categoria IIIA, sindrome da dolore pelvico cronico (chronic pelvic pain syndrome, CPPS)	Dolore perineale, disuria, pollachiuria, tenesmo Eiaculazione dolorosa	Sedimento (dopo massaggio prostatico) **CON** piuria **Coltura -**	Doxiciclina, eritromicina (*U. urealiticum, M. hominis*)
Prostatodinia	Prostatite categoria IIIB (CPPS non infiammatoria)		Sedimento (dopo massaggio prostatico) **SENZA** piuria **Coltura -**	Fitoterapia Alfabloccanti Benzodiazepine
Prostatite asintomatica	Categoria IV	Asintomatica per definizione	Reporto di focolai di prostatite in campioni di anatomia patologica	Non necessario

Tabella 5.5: Quadro riassuntivo delle prostatiti.

*In caso di prostatite acuta l'esplorazione rettale è indicata per porre diagnosi. Infatti una prostata di consistenza pastosa, calda, edematosa, congesta, sono tutti segni che devono indirizzare il clinico insieme alle manifestazioni sistemiche verso la corretta diagnosi. In questa fase è pero sconsigliato il massaggio prostatico il quale potrebbe portare ad un aggravamento dei sintomi per disseminazione sistemica. In caso di prostatite cronica invece questo rischio non è presente perché si tratta di una infezione meno importante e senza ripercussioni sistemistiche gravi. Il massaggio prostatico fa parte del Test di Stamey fondamentale per questa patologia per cercare di identificare il patogeno responsabile.

Figura 5.6: Prostatite cronica con calcificazioni intraprostatiche in studio di autopsia.

Ricorda...

La diagnosi di prostatite è clinica (febbre, dolore perineale, alterazione indici di flogosi, fattori di rischio, etc.); la diagnosi eziologica in corso di **prostatite acuta** è mediante un esame colturale del mitto intermedio ma solo nel 10% dei casi si arriva ad isolare il patogeno responsabile - solitamente *E. Coli*. La diagnosi di **prostatite cronica** anch'essa è clinica con un quadro generale complessivamente molto meno grave della prostatite acuta (vedere la tabella 5.5) e la diagnosi dell'agente eziologico responsabile del quadro clinico cronico è rappresentato dal Test di Stamey
(il quale comprende una raccolta del mitto urinario dopo esecuzione di massaggio prostatico che è invece controindicato in caso di prostatite acuta).
Ricorda quindi che la prostatite acuta è un quadro potenzialmente letale per cui è sconsigliato il massaggio prostatico. Mentre la prostatite cronica è un quadro meno a rischio dove l'identificazione del patogeno responsabile deve essere eseguita mediante Test di Stamey dopo massaggio prostatico

risultato dell'antibiogramma e continuato per 4-6 settimane. Se le colture sono negative e il decorso è più larvato, si parla di **prostatite cronica di origine non batterica**, che richiede il trattamento empirico con doxiciclina o eritromicina, in quanto in molti casi il germe responsabile può essere *U. urealiticum* o *M. hominis*. La **prostatodinia** è un quadro simile, ma nel quale si osservano meno di 10 leucociti nel liquido ottenuto dopo massaggio prostatico. La sua causa è sconosciuta e il trattamento, poco efficace, prevede alfabloccanti, fitoterapia e/o rilassanti muscolari. Ultimamente sta cadendo in disuso il termine di prostatodinia, in quanto la sintomatologia ricade all'interno della cosiddetta sindrome da dolore pelvico cronico.

(Vedere la figura 5.6, la tabella 5.5 e la tabella Ricorda)

Epididimo-orchite batterica

Consiste nell'infiammazione dell'epididimo e del testicolo causata da un agente infettivo. Nei soggetti di età inferiore a 35 anni, è considerata una malattia sessualmente trasmissibile, in quanto la causa più frequente è *E. coli*.

La diagnosi è principalmente clinica ed ecografica. La diagnosi differenziale deve essere effettuata con altre cause di scroto acuto, principalmente con la torsione testicolare che costituisce un'emergenza chirurgica. La **torsione del testicolo** si sviluppa acutamente con intenso dolore. La torsione testicolare è tipica, anche se non esclusiva, degli adolescenti. Il testicolo appare molto infiammato e con segni di stasi venosa all'esame obiettivo (corrispondente a una compromissione dell'apporto arterioso e difficoltà di drenaggio venoso), nonché asceso e in posizione orizzontale rispetto alla posizione del testicolo controlaterale.

La diagnosi si ottiene in base al risultato dell'ecografia doppler, nella quale compare assenza di flusso intratesticolare. Il trattamento è innanzitutto chirurgico, con detorsione e orchidopessi, se il testicolo è vitale (di solito durata della torsione inferiore a 6 ore) od orchiectomia, se il testicolo non è vitale (durata della torsione superiore a 6 ore). All'ecocolordoppler testicolare quasi sempre non è possibile evidenziare flusso arterioso intratesticolare. A volte pur in torsione la vascolarizzazione è presente ma molto flebile: questo quadro potrebbe indurre in errore e non permettere la diagnosi di torsione.

Nei casi dubbi è necessaria comunque l'esplorazione chirurgica. Il trattamento della **orchiepididimite** viene effettuato con ofloxacina o ceftriaxone in dose unica, associato a 10 giorni di doxiciclina orale, insieme a un trattamento antinfiammatorio. Nei soggetti di età superiore ai 35 anni, di solito la causa è di origine enterobatterica e in genere ha come substrato l'ostruzione infravescicale. Il trattamento in questi casi deve essere effettuato seguendo lo schema della pielonefrite, ma la durata non deve essere inferiore a tre settimane. Talvolta, una orchiepididimite può evolvere in un'infezione suppurativa, situazione nella quale è necessario effettuare orchiectomia d'urgenza e drenaggio della raccolta di pus.

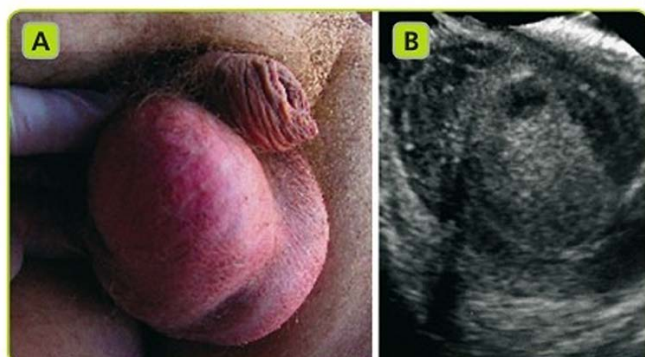



Figura 5.7: **A.** Paziente con orchiepididimite acuta che mostra testicolo destro caldo e arrossato. **B.** Lo studio ecografico rivela un certo grado di coinvolgimento testicolare suppurativo.

Ricorda...

La diagnosi differenziale tra orchiepididimite e torsione testicolare è molto importante nella pratica clinica, in particolare nei soggetti di giovane età. Nella torsione testicolare il testicolo appare molto infiammato e con segni di stasi venosa all'esame obiettivo nonché asceso e in posizione orizzontale rispetto alla posizione del testicolo controlaterale. La diagnosi si ottiene in base al risultato dell'ecografia doppler, nella quale compare assenza di flusso intratesticolare. La semeiotica può venirci incontro, in particolare il segno di Prehn si presenta negativo nella torsione (al sollevamento del testicolo non otteniamo un miglioramento del quadro, anzi un'esacerbazione del dolore). Il trattamento è innanzitutto chirurgico, con detorsione e orchidopessi, se il testicolo è vitale (di solito durata della torsione inferiore a 6 ore) od orchiectomia, se il testicolo non è vitale (durata della torsione superiore a 6 ore) **(SSM20, G, 89)**

5.5. Infezioni in situazioni speciali

Infezione urinaria nelle donne in gravidanza

La prevalenza della batteriuria asintomatica nelle donne in gravidanza è del 4-7%, una percentuale pari a quella stimata per le donne non in gravidanza. Le IVU basse rappresentano il principale fattore di rischio per la comparsa di pielonefrite nelle donne in gravidanza. L'incidenza della **pielonefrite** è dell'1-2% in queste pazienti, terza causa di complicanze della gravidanza dopo l'anemia e l'ipertensione, e ciò rappresenta un incremento dell'incidenza rispetto alle donne non in gravidanza, a causa delle condizioni fisiologiche delle vie urinarie durante tale periodo (diminuzione del flusso sanguigno renale, diminuzione del volume vescicale, alcalosi urinaria, glicosuria, un certo grado di reflusso vescico-ureterale, nonché stasi urinaria da occupazione dello spazio intraddominale).

I germi che causano tali infezioni sono gli stessi che causano infezioni nelle donne non in gravidanza (*E. coli*). La diagnosi di batteriuria significativa durante le prime settimane di gravidanza (si raccomanda il tampone durante il primo trimestre con urinocoltura) determina il 20-40% di rischio di pielonefrite acuta lasciata alla sua evoluzione. È opportuno eseguire un controllo tramite urinocoltura alla fine della terapia e successivamente ad ogni visita prenatale fino al momento del parto. La batteriuria è più frequente nelle multipare, nelle donne indigenti e durante il terzo trimestre.

L'infezione urinaria aumenta il rischio di parto pretermine, di neonati sottopeso ed infezioni perinatali. La diagnosi si ottiene in base allo stesso schema di qualsiasi altra infezione urinaria, tenendo conto che se è necessario ricorrere agli esami d'imaging, l'ecografia è l'esame di prima scelta. Il trattamento empirico dei casi di cistite acuta e pielonefrite acuta deve essere iniziato immediatamente; gli antibiotici che è possibile utilizzare con sicurezza sono le penicilline ad ampio spettro (amoxicillina-acido clavulanico e le cefalosporine di seconda e terza generazione), la nitrofurantoina (3-7 giorni nella batteriuria asintomatica) e la fosfomicina (1-2 giorni). Altri antibiotici che possono essere utilizzati sono gli amminoglicosidi (principalmente gentamicina). Nel trattamento di una batteriuria asintomatica in una donna in gravidanza è indicato un regime antibiotico breve (tre giorni). Dopo 2-3 settimane di trattamento, si consiglia di effettuare urinocoltura (alta percentuale di ricorrenza) per verificare le condizioni di sterilità delle urine. Nel caso di ricorrenza o IVU bassa asintomatica è indicato l'utilizzo di un regime di 7 giorni di terapia antibiotica. Nelle donne in gravidanza con infezione urinaria ricorrente o batteriuria persistente, si dovrà effettuare un'urinocoltura post-parto.

In caso di diagnosi di pielonefrite, s'inizierà un trattamento empirico parenterale con una cefalosporina di terza generazione o ampicillina più gentamicina, mantenendo il ciclo antibiotico per due settimane.

Infezione urinaria nei pazienti diabetici

Le infezioni delle vie urinarie sono più frequenti nel paziente diabetico (nelle donne diabetiche sono tre volte più frequenti, mentre tale differenza non si osserva negli uomini diabetici) rispetto alla popolazione generale, sia nella comunità che nel contesto ospedaliero. Il rischio di sviluppo di complicanze (pielonefriti complicate e ascessi), comprese le **forme enfisematose** dell'infezione, è molto superiore. I motivi alla base di queste due affermazioni sono la quantità di alterazioni funzionali delle vie urinarie e un certo grado d'immunosoppressione secondaria al deficit di funzione leucocitaria che caratterizzano tali pazienti.

Lo sviluppo di cistite e pielonefrite enfisematosa è in relazione con il deficit di perfusione tissutale inerente o elevati livelli di glucosio nello stesso, situazione che determina ossidazione anaerobica del glucosio e formazione di gas. Il trattamento di queste forme può richiedere come integrazione alla terapia antibiotica il drenaggio di raccolte ascessuali o, nel caso in questo fallisca, la chirurgia di exeresi. Fra le alterazioni funzionali, si evidenzia la cosiddetta **cistopatia diabetica**, che implica una debolezza della funzione contrattile del detrusore in caso di assenza o diminuzione della sensazione di riempimento vescicale, che condiziona distensione vescicale e livelli residui elevati.

La gestione dell'infezione urinaria nel diabete richiede grande cautela e, pertanto, è necessaria per prima cosa un'ecografia dell'apparato urinario per escludere l'assenza di litiasi o forme enfisematose dell'infezione. Sebbene in questi pazienti possa essere necessario il trattamento della batteriuria asintomatica e ancora non esista un consenso al riguardo, non sembra essere necessario il trattamento di una batteriuria asintomatica nel caso di donne diabetiche senza altri fattori di rischio associati. I quadri di cistite acuta vengono trattati seguendo lo stesso schema previsto per i pazienti non diabetici, ma nei casi di pielonefrite è necessario mantenere il trattamento endovenoso con antibiotici fino a 24 ore dopo la risoluzione della febbre e della sintomatologia, completando il regime 15 giorni dopo l'inizio del trattamento. L'antibiotico deve essere adeguato in base al risultato della sensibilità nell'antibiogramma e, sebbene il cotrimoxazolo possa essere un buon antibiotico di prima linea nelle zone di bassa resistenza, alcuni antidiabetici orali possono potenziarne gli effetti.

Infezione urinaria nel paziente portatore di catetere vescicale permanente

Il cateterismo vescicale è la fonte più frequente d'infezione nosocomiale. Il fattore di rischio più importante per lo sviluppo di una IVU associata a cateterismo è la sua durata. Pertanto, si raccomandano tempi minimi di cateterismo e l'uso di sistemi chiusi.

Nei pazienti asintomatici non è necessaria l'urinocoltura di routine in quanto per essi non è indicato l'uso di profilassi o trattamento.

La terapia antibiotica è raccomandata solo nei pazienti sintomatici (febbre, batteriemia), insieme al ricambio del catetere vescicale.

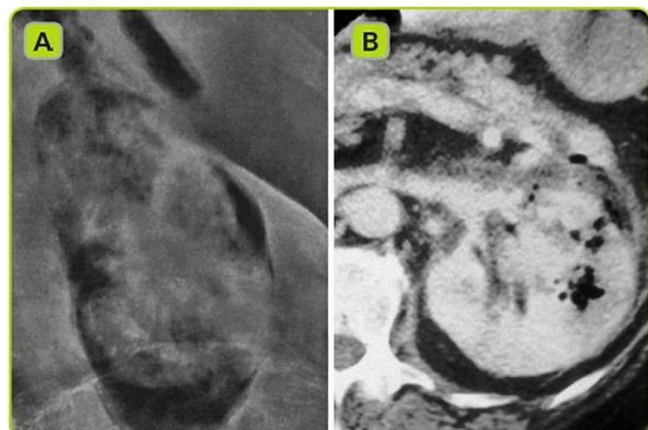



Figura 5.8: A. Pielonefrite enfisematosa con accumulo di gas nello spazio perinefritico o B. all'interno del parenchima renale.

Infezioni ricorrenti nella donna in post-menopausa

Le infezioni delle vie urinarie inferiori sono molto frequenti in questa fase della vita, durante la quale intervengono fattori meccanici (prolasso del contenuto viscerale e della pelvi) e fisiologici che favoriscono la ricorrenza. La carenza di estrogeni determina secchezza della mucosa vaginale e incremento del pH, con diminuzione della presenza di *Lactobacillus* (microrganismo prevalente nell'ecosistema vaginale) che favorisce la crescita di *E. coli* e altri enterobatteri. In questi casi, è opportuno aggiungere alla terapia antibiotica una **terapia estrogenica per via vaginale**. Le pazienti che presentano infezioni ripetute (4 o più episodi all'anno) devono sottoporsi a uno studio morfofunzionale delle vie urinarie ed essere trattate mediante profilassi antibiotica notturna o postcoitale (nitrofurantoina 50 mg/giorno, trimetoprim/sulfametoxazolo 40/200 mg/giorno 3 volte a settimana) per 6-12 mesi a condizione che non siano presenti alterazioni in tale studio.

5.6. Profilassi antibiotica in urologia

Il principio di base della profilassi antibiotica è proteggere il paziente che sarà sottoposto a un intervento dalle possibili complicanze infettive, riducendo la carica batterica. I diversi regimi di profilassi hanno senso solo negli interventi chirurgici puliti e puliti-contaminati. Negli interventi chirurgici contaminati o sporchi si effettuano trattamenti. Tali regimi variano in ogni centro in funzione del pattern delle sensibilità. Negli interventi urologici, tali trattamenti si sono dimostrati efficaci solo nella biopsia transrettale della prostata e nella resezione transuretrale della prostata.

5.7. Tubercolosi (TBC) genitourinaria

Un terzo della popolazione mondiale è infettata da *M. tuberculosis*.

Il coinvolgimento primario urogenitale rappresenta all'incirca l'1% di tutti i casi di TBC. Dei casi di TBC con coinvolgimento extrapolmonare, fino al 5% presenta coinvolgimento genitourinario, dovuto generalmente a diffusione ematogena durante l'infezione primaria.

Il coinvolgimento urogenitale della TBC inizia diversi decenni dopo la prima infezione e di solito inizia a livello **glomerulare** e da qui avanza in senso distale fino a raggiungere la via escretrice. Durante tale tragitto, produce un'infiammazione granulomatosa con fibrosi che può causare una papillite necrotizzante e stenosi pielo-ureterale con idronefrosi secondaria. Il parenchima renale può arrivare ad essere completamente distrutto e calcificato, dando luogo all'immagine radiologica nota come **rene mastice**.

Segni clinici

La sintomatologia è variabile e generalmente è scarsa. Il sintomo più frequente è la **pollachiuria indolore intermittente**. La macroematuria è presente nel 10% dei casi (nel 50%, si rileva microematuria). Il dolore lieve in fossa renale, che a volte causa dolore da colica renale, è raro.

È frequente lo sviluppo di **orchi-epididimite cronica granulomatosa** con scarsa risposta al trattamento antibiotico abituale. Clinicamente è caratteristica la sua presentazione con piuria acida sterile. Il 20% dei pazienti non presenta piuria.

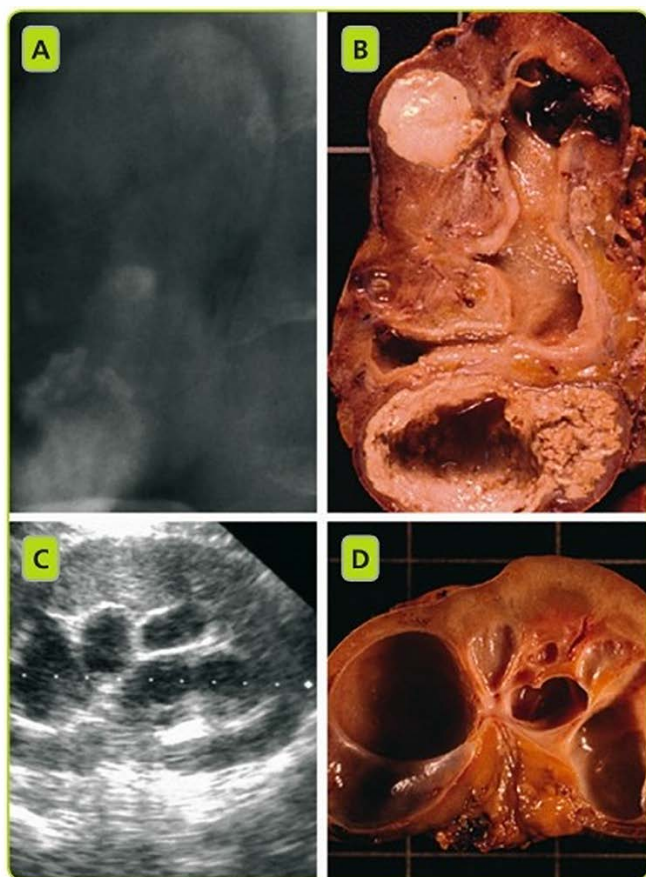



Figura 5.9: Due forme diverse di esclusione della funzione renale da tubercolosi. **A e B**. Cavitazione e necrosi caseosa. **C e D**. Idronefrosi da ritrazione della via urinaria.

Diagnosi

La diagnosi definitiva richiede il rilevamento del microrganismo mediante coltura nel terreno Löwenstein-Jensen (si prelevano tre campioni di urina mattutina in giorni consecutivi), che raggiunge il 90% della sensibilità nei casi d'infezione attiva.

Nell'urografia o nell'uro-TC è possibile rilevare alterazioni morfo-funzionali anche nel 90% dei pazienti. Compaiono comunicazione delle cavità con il sistema collettore, stenosi della via, diminuzione delle dimensioni vescicali e, infine, un rene funzionalmente escluso (non capta mezzo di contrasto) e calcificato (mastice).

Trattamento

È simile per regime e dosaggio a quello della forma polmonare della tubercolosi. A volte, quando la deformazione anatomo-funzionale è importante, possono essere necessarie tecniche di ricostruzione chirurgica delle vie urinarie o nefrectomia se viene diagnosticato un rene mastice.

5.8 Gangrena di Fournier

È una grave forma di fascite necrotizzante che coinvolge i genitali esterni nel maschio. Tipica del paziente diabetico scompensato o dell'immunodepresso, causata solitamente da *Streptococco pyogenes*. Si presenta inizialmente come cellulite e/o ascesso cutaneo, con dolore ed iperemia cutanea. Con l'aggravarsi del quadro compare febbre, si sviluppa gangrena gassosa, i tessuti si presentano maleodoranti, nero-bluastri e con il tipico crepitio legato alla presenza di aria. É un'emergenza chirurgica. Se non si procede urgentemente a exeresi radicale di tutti i tessuti infetti, l'infezione può estendersi alle gambe e alla parete addominale. La mortalità è alta, in media del 20%, con un range che va dal 7 al 75%.

CAPITOLO 6 CISTITE INTERSTIZIALE

La cistite interstiziale è una sindrome clinica definita in base alla presenza di:

- urgenza minzionale;
- incremento della frequenza minzionale;
- dolore pelvico che aumenta con il riempimento e diminuisce con lo svuotamento della vescica;
- assenza di altre cause patologiche definite.

Si tratta pertanto di una **diagnosi di esclusione** di altre cause della sindrome irritativa minzionale (infezioni, TBC, litiasi, tumori e altre cistopatie).

L'eziologia è sconosciuta e attualmente s'ipotizza che sia dovuta alla presenza di un **deficit nella barriera dei glicosaminoglicani** della parete vescicale, associato a processi infiammatori (rilascio di mastociti) e autoimmuni che provocano la sostituzione delle fibre elastiche nello spazio interstiziale con fibrosi. Ad oggi inoltre, insieme alle modifiche uroteliali, la teoria più accreditata è che esista un circolo vizioso in cui stimoli nocicettivi prolungati possano determinare una modificazione nelle fibre nocicettive spinali determinando un'up-regolazione e una sensibilizzazione centrale tanto da mantenere attiva la via nocicettiva anche in assenza dello stimolo.

Colpisce più spesso donne di età compresa **tra 30 e 70 anni** ed è rara nell'uomo. La prevalenza è compresa tra 3-7%.

Segni clinici

Nella maggior parte dei casi, la cistite interstiziale compare come una malattia ad esordio insidioso, con decorso lento e progressivo e manifestazioni cliniche di cistopatia cronica coerente con disuria, nicturia, **pollachiuria**, malessere sovrapubico e, nelle manifestazioni classiche della malattia, ematuria (30%).

Diagnosi

Si effettua mediante sospetto clinico e dopo avere escluso le altre cause di sindrome minzionale irritativa. Nella cistoscopia con idrodistensione vescicale si può evidenziare sanguinamento diffuso della mucosa e ulcerazioni (**ulcere di Hunner**).

La diagnosi di conferma viene effettuata mediante realizzazione di biopsia randomizzata della mucosa vescicale (mapping vescicale) ed è tipicamente presente l'infiltrato mastocitario, escludendo al contempo la presenza di un carcinoma *in situ* vescicale.

Trattamento

Il trattamento è sintomatico e di efficacia limitata. I farmaci maggiormente raccomandati attualmente sono gli antistaminici come l'idrossicina, gli antidepressivi come l'amitriptilina o il pentasolfossido di sodio. Nei casi di cattiva risposta al trattamento orale si propongono le instillazioni endovescicali con dimetilsulfossido o pentasolfossido di sodio, nonché con acido ialuronico.

L'ultima misura terapeutica è la chirurgia con iniezione di tossina botulinica A nel trigono vescicale, enterocistoplastica di ampliamento, compresa la cistectomia nei casi refrattari.

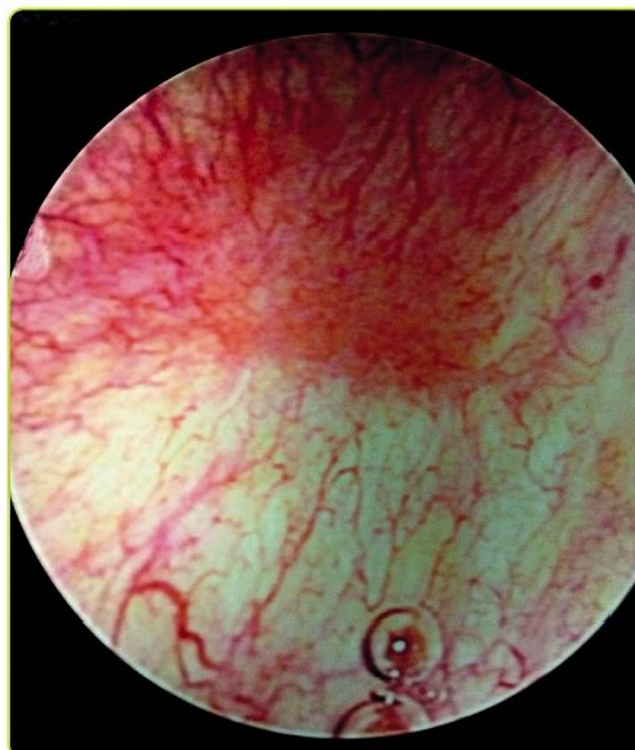



Figura 6.1: Ulcere di Hunner viste alla cistoscopia.

CAPITOLO 7 LITIASI URINARIA

7.1. Epidemiologia

La litiasi rappresenta il principale motivo di accesso in Pronto soccorso per cause urologiche.

La sua prevalenza nei paesi maggiormente sviluppati si colloca intorno al >10%, con esordio sintomatico (colica renale o crisi reno-ureterale) tra 20 e 40 anni e un elevato indice di ricorrenza degli episodi clinici (50%). Inoltre nel 50% si osserva un altro singolo episodio; una ricorrenza ulteriore in meno del 10%. In genere è più frequente nell'uomo; i calcoli di struvite, però, sono più frequenti nelle donne, mentre quelli di cistina non presentano differenze tra i sessi.

7.2. Patogenesi

Il meccanismo non è ancora chiaro. Sembra che in alcuni soggetti definiti "stones formers" siano più accentuati alcuni meccanismi responsabili poi della formazione dei calcoli.

- **Saturazione**
  Incremento della concentrazione urinaria dei componenti del cristallo da eccessiva escrezione o diminuzione della diuresi. Quando aumenta la concentrazione di una sostanza nelle urine, inizia la formazione dei cristalli. Quando i diversi cristalli si uniscono fra loro, si verifica la formazione di una litiasi.
- **Alterazioni del pH urinario**
  Un pH elevato favorisce la formazione di calcoli di fosfato di calcio (basici), mentre la diminuzione del pH favorisce quella dell'acido urico (acidi).
- **Alterazione degli inibitori urinari della cristallizzazione**
  Gli inibitori si legano agli ioni impedendone la precipitazione. Sono: magnesio, citrato (l'ipocitraturia è associata a litiasi di ossalato di calcio), pirofosfato, etc.
- **Incremento di sostanze litogenetiche**
  Mucoproteine, etc.
- **Altri**
  Germi che causano la scissione dell'urea, corpi estranei, etc.

7.3. Eziologia

Litiasi calcica

Rappresenta il **70% dei casi** ed è di gran lunga la più frequente (SSM15, S, 2). Esistono due tipi di calcoli a base di calcio: quelli di **ossalato di calcio (i più frequenti)** e quelli di **fosfato di calcio**. Le cause che possono far precipitare lo sviluppo di questi calcoli comprendono:

- **Litiasi calcica idiopatica** (causa più frequente)
  - **Ipercalciuria idiopatica** (causa più frequente)
    Causa il 50-60% di tutte le litiasi calciche. È definita dall'escrezione >4 mg/kg/giorno di Ca^{2+}, in assenza d'ipercalcemia e altre cause d'ipercalciuria. Si tratta di un disturbo complesso che si divide in **biliare**, caratterizzato da un incremento dell'assorbimento intestinale, o **renale**, nel quale i tubuli renali secernono grandi quantità di calcio. L'ipercalciuria può poi essere associata ad ipercalcemia (iperparatiroidismo, malattie granulomatose, eccesso di vitamina D, patologie maligne).
  - **Iperossaluria** (escrezione >0.5 mmol/die negli adulti)
    Si associa a patologie genetiche o a iperassorbimento intestinale. L'ipocitraturia è la meno frequentemente associata.
  - **Ipocitraturia idiopatica**
  - **Iperuricosuria**
    I cristalli di ossalato di calcio possono precipitare su altri di acido urico preesistenti.
- **Litiasi calcica secondaria**
  - **Iperparatiroidismo primario**
    Causa più frequente d'ipercalciuria nota. È presente solo nel 5% di tutti i pazienti.
  - **Acidosi sistemiche**
    Causano ipocitraturia.
- **Acidosi tubulare renale distale**
- **Diarrea**
  - **Sarcoidosi**
    Determina ipercalcemia da aumentato assorbimento intestinale.
  - **Situazioni d'iperossaluria**
    Iperossaluria primaria, sindromi da malassorbimento (malattia di Crohn, colite ulcerosa), reazioni intestinali ampie.

Figura 7.1: Litiasi renale di fosfato di calcio associata a idronefrosi e pielonefrite xantogranulomatosa.

Litiasi urica

Rappresenta il 10-15% di tutti i casi. In base al processo di formazione, si distinguono due grandi gruppi di cause:

- **Iperuricosuria**
  Associata soprattutto a calcoli di acido urico.
  (Trattata in Reumatologia)
- **Diminuzione del pH urinario (pH <5)**
  Diarrea cronica, perdita intestinale di HCO_3^- e scarso volume della diuresi.

Litiasi infettiva

Rappresenta il 10-15% di tutti i casi di litiasi. È causata dalla colonizzazione delle vie urinarie da parte di **germi ureasi +** ***Proteus*** e altri (*Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Enterobacter*), che degradano l'urea in NH_3 e CO_2. L'NH_3 viene idrolizzato in NH_4^+ e il pH urinario aumenta (>7.2). In presenza di fosfato e magnesio, lo ione ammonio precipita come fosfato di ammonio e fosfato ammonio-magnesiaco (**struvite**): si formano i calcoli. A volte, inoltre, i calcoli di struvite (fosfato ammonio-magnesiaco) compaiono su calcoli preesistenti di altra origine (**nucleazione eterogenea**), ai quali si aggiunge un'infezione da batteri ureasi +. Per questo motivo nella litiasi

infettiva può essere indicato anche uno studio metabolico. Determina tipicamente (in modo analogo a quelli di cistina) **calcoli coralliformi**. Il 30% dei pazienti con litiasi di questa origine presenta anomalie nel tratto urinario.

Litiasi da cistina

Corrisponde all'1% dei casi di litiasi. È dovuta a cistinuria (SSM18, G, 140), malattia autosomica recessiva caratterizzata da alterazioni degli amminoacidi dibasici cistina, ornitina, lisina, arginina (COLA). La forma dei cristalli di questi calcoli è tipicamente esagonale.

Figura 7.2: Litiasi coralliforme incompleta in paziente con insufficienza renale cronica.

7.4. Valutazione del paziente con litiasi urinaria

(SSM15, URO, 6; SSM16, URO, 6; SSM16, URO, 7)

Persegue i seguenti obiettivi principali:

- **Stima dell'attività litiasica**
  - Viene registrato il numero totale degli episodi espulsivi, sia spontanei che mediante litotrissia o chirurgia.
- **Stima delle loro conseguenze**
  - Si calcola il numero totale d'interventi urologici per il loro trattamento, le infezioni intercorrenti e il grado di funzionalità renale.

Ricorda...

> Quando compare insufficienza renale secondaria a litiasi in un paziente giovane, si deve sospettare iperossaluria primaria. Se compare in una donna di mezza età, è necessario escludere un iperparatiroidismo primario

- **Diagnosi eziologica**
  - Antecedenti familiari, età all'esordio. Tipi di farmaci assunti (es.: allopurinolo)
    Orienta verso una malattia ereditaria la presenza di antecedenti familiari o un'età d'insorgenza <30 anni.
  - Tipo di dieta
    Scarsa assunzione di liquidi, abuso di alimenti ricchi di purine, proteine, calcio, etc.
  - Analisi del sangue
    Dosare i livelli di calcio (ionizzato e totale), acido urico.
  - Composizione dei calcoli
    Mediante analisi morfo-costituzionale del calcolo o l'analisi della cristalluria. La presenza di **cristalli esagonali** di cistina è patognomonica di cistinuria.
  - Studio metabolico, che è indicato in:
    - Esordio in età precoce
      - Litiasi bilaterale o in rene unico o malformato
      - Litiasi recidivante
      - Litiasi coralliforme
      - Litiasi con composizione poco frequente
    - Nefrocalcinosi.
- **Diagnosi di litiasi**
  (SSM17, G, 138; SSM17, G, 139; SSM20, G, 111)
  Attualmente, l'esame gold standard è la **TC senza mezzo di contrasto** che consente sia la localizzazione e la stima della composizione (SSM16, URO, 6) grazie alla misura della densità del calcolo in unità Houndsfield. L'esame di prima scelta invece, owero, quello che viene utilizzato in prima battuta nel sospetto di una calcolosi è l'ecografia. Altri esami sono l'ecografia addome completo, metodica che diventa di primo livello nelle donne gravide e nei bambini (SSM15, URO, 6) (presenta una sensibilità per il rilevamento della litiasi vescicale del 95%), la radiografia dell'addome e l'urografia endovenosa. I calcoli di acido urico, xantina e quelli prodotti da cristallizzazione intraluminale dei sulfamidici sono gli unici tipicamente radiotrasparenti. Gli altri calcoli **radiotrasparenti**, più rari, sono quelli d'indinavir.

Ricorda...

> Le litiasi radiotrasparenti sono **SIUX**:
> **S**ulfamidici
> **I**ndinavir
> **U**rico
> **X**antine

7.5. Trattamento (SSM15, URO, 5)

Trattamento della crisi renoureterale (colica renale)

La crisi renoureterale acuta o colica renale si presenta clinicamente con dolore lombo-addominale "a tipo colica" ed irradiazione tipica attraverso il teorico tragitto ureterale verso i genitali ipsilaterali. Può essere associata a sintomi del sistema parasimpatico (nausea e vomito) oppure a sindrome minzionale (disuria, pollachiuria e tenesmo), nonché all'emissione di urine scure (ematuria). Fatta eccezione per i casi complicati (in genere, infezione urinaria concomitante) il trattamento è conservativo con:

- Abbondante assunzione di liquidi, nei periodi intercritici
- Uso di alfabloccanti nella litiasi dell'uretere distale (SSM17, G, 140)
- Trattamento del dolore: analgesici
  Conviene evitare gli spasmolitici, in particolare nei casi di distensione addominale o ileo paralitico.
- Riduzione dell'edema locale
  FANS (costituiscono la prima linea di trattamento).

In caso di controindicazioni, è possibile utilizzare una o due dosi di prednisolone oppure l'infiltrazione del dermatoma dolorante con anestetici locali. Nei **casi complicati**, si dovrà indicare ricovero ospedaliero, stretta osservazione, terapia antibiotica e **drenaggio** con catetere a doppio J o nefrostomia percutanea (per esempio in caso di sepsi o anuria).
- I calcoli accertati di acido urico possono essere trattati con agenti alcalinizzanti le urine che possono essere assunti oralmente (bicarbonato di sodio o citrato).

Nelle donne gravide, la litiasi non complicata va trattata in modo conservativo. Nelle forme complicate sembra essere preferibile l'inserimento temporaneo di stent doppio J o nefrostomia. In aternativa praticare URS/RIRS.

Febbre >38 °C (pionefrosi)
Ostruzione e idronefrosi grave o con compromissione della funzionalità renale, in particolare se la litiasi è di dimensioni superiori a 7-10 mm
Dolore incoercibile nonostante un trattamento corretto
Ematuria importante
Insufficienza renale pregressa
Monorene o uropatia ostruttiva bilaterale
Steinstrasse: dovuta ad un impilamento di calcoli lungo l'uretere derivati da un precedente calcolo frammentato (spesso post ESWL). Il trattamento dipende dalle dimensioni e dalla sede (terapia espulsiva vs URS vs percutanea)

Tabella 7.1: Cause di colica renale complicata.

Figura 7.3: Uropatia ostruttiva secondaria a litiasi ureterale localizzata all'altezza dell'apofisi trasversa di L3 trattata mediante derivazione urinaria temporanea con cateterismo ureterale a doppio J.

Trattamento definitivo della litiasi in funzione di sede e dimensioni

In base alla sede e alle dimensioni è possibile distinguere:

- **Calcoli renali, pielici e del giunto pielo-ureterale**
  - Di dimensioni inferiori a 2 cm
    Litotrissia extracorporea ad onde d'urto (extracorporeal shock wave lithotripsy).
  - Di dimensioni superiori a 2 cm
    Chirurgia percutanea di riduzione della massa litiasica, associata a litotrissia extracorporea in caso di resti litiasici. La tecnica percutanea è indicata in calcoli pielici in quanto mal raggiungibili tramite un accesso transuretrale. La chirurgia (al giorno d'oggi miniinvasiva) è da considerarsi d'ultima scelta.
- **Calcoli ureterali**
  - Di dimensioni inferiori a 5 mm
    L'espulsione spontanea è la regola.
  - Di dimensioni comprese tra 5 e 7 mm
    Osservazione, con controllo clinico e radiologico (radiografia semplice addominale e/o ecografia) ogni 2-3 settimane. Se entro 4-6 settimane il calcolo non viene espulso, è necessario estrarlo con manovre urologiche invasive (ureterorenoscopia e litoframmentazione *in situ*) o praticare litotrissia extracorporea.
  - Di dimensioni superiori a 7 mm
    Litoframmentazione con ESWL per la litiasi dell'uretere prossimale o ureterorenoscopia con litoframmentazione *in situ* per la litiasi dell'uretere distale.

La **litotrissia extracorporea ad onde d'urto** (ESWL) ha lo scopo di frammentare la litiasi mediante l'uso di un generatore elettroidraulico di onde d'urto per la successiva espulsione. Le principali complicanze comprendono ematuria, colica renale, formazione della cosiddetta "steinstrasse" ed ematoma renale. Le **controindicazioni assolute** per questo trattamento sono:

- gravidanza;
- ostruzione della via urinaria che impedisce l'espulsione dei frammenti;
- infezione attiva, pionefrosi;
- diatesi emorragica;
- obesità severa;
- aneurismi arteriosi in prossimità del calcolo.

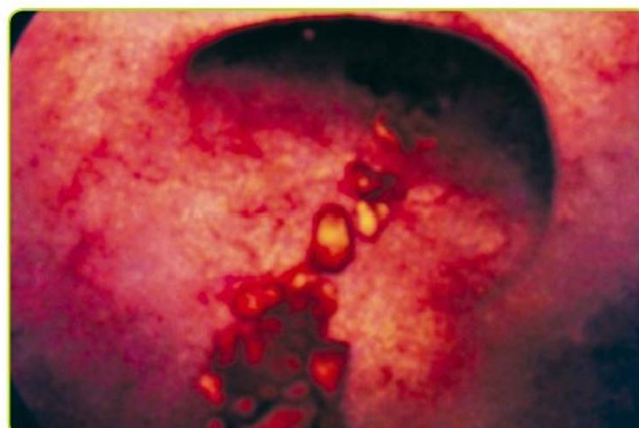



Figura 7.4: Asportazione endoscopica della cosiddetta "steinstrasse" secondaria a litotrissia extracorporea.

	FREQUENZA	OPACITÀ RX	PH	TRATTAMENTO
LITIASI CALCICA	Più freq. (70%)	Radiopachi	Alcalino	In base alla causa: Ipercalciuria primaria: tiazidi Ipocitraturia: citrati Iperossaluria primaria: piridossina
LITIASI INFETTIVA (STRUVITE)	5-10%	Radiopachi	Alcalino	Antibiotici + inibitori ureasi (acido propionico e acetoidrossamico)
LITIASI URICA	10-15%	Radiotrasparenti	Acido	Alcalinizzare urina ($HCO3^-$, citrato, etc.) allopurinolo
LITIASI DA CISTINA	1%	Radiolucidi (parzialmente opachi)	Acido	Alcalinizzare urina ($HCO3^-$, citrato, etc.) D-penicillamina

Tabella 7.2: Caratteristiche della litiasi urinaria in funzione dell'eziologia.

Prevenzione delle recidive

- **Misure generali**
  - Incremento dell'assunzione dei liquidi per mantenere una diuresi superiore a 2 l/giorno.
  - Raccomandazioni dietetiche
    Evitare gli alimenti ricchi di ossalato (verdure), purine (carne e frutti di mare) o gli alimenti che aumentano la calcemia (sale, frutta secca e latticini).
- **Trattamento farmacologico**
  - Ipercalciuria idiopatica
    Tiazidi.
  - Ipocitraturia
    Citrato potassico orale.
  - Iperuricosuria
    Allopurinolo, se è presente iperuricemia, alcalinizzazione delle urine.
  - Iperossaluria
    - Iperossaluria primaria
      Piridossina.
    - Iperossaluria secondaria
      Calcio orale.
  - Litiasi infettiva
    Acido propionico e acetoidrossamico (inibitori dell'ureasi). Antibiotici (la nitrofurantoina non sarebbe adeguata per i germi che degradano l'urea e determinano pH alcalino dell'urina, poiché in questo modo riduce la sua attività).
  - Cistinuria
    Alcalinizzazione con citrato o carbonato di potassio. In caso di mancata risposta, somministrare trattamento con D-penicillamina e 2-mercaptopropionilglicina.

CAPITOLO 8 IPERPLASIA PROSTATICA BENIGNA

8.1. Introduzione (SSM16, URO, 5)

L'**iperplasia prostatica benigna** (IPB) e l'**adenocarcinoma prostatico** sono i due processi non infettivi che con maggior frequenza interessano la prostata dell'uomo. L'**IPB** è considerata la **causa più frequente di ostruzione delle vie urinarie inferiori nell'uomo**. Dal punto di vista anatomico, la prostata ha la forma di un tronco di cono invertito. La sua sede è distale al collo vescicale, prossimale al diaframma pelvico, retropubica e anteriore all'ampolla rettale. Con la sua secrezione, contribuisce alla **formazione del liquido seminale apportando fosfatasi acide e soluzioni ricche di zinco** (che proteggono l'uomo dall'infezione urinaria). Strutturalmente è composta da tessuto fibromuscolare (30-50%) e da un epitelio ghiandolare (50-70%). In posizione anteriore e laterale, la prostata è circondata da una capsula composta da tessuto fibroso e muscolatura liscia. Negli Anni '70, basandosi sui reperti istopatologici, McNeal ha proposto una **descrizione zonale della prostata**. In base a questo concetto, la prostata è formata da una **grande zona periferica e da una piccola zona centrale**, che nell'insieme rappresentano il 95% della ghiandola. Il restante 5% è formato dalla cosiddetta **zona transizionale**. L'**IPB interessa in particolare la zona transizionale**. Il **60-70% dei tumori di detta ghiandola colpisce la zona periferica**, il 10-20% la zona di transizione e il 5-10% la zona centrale.

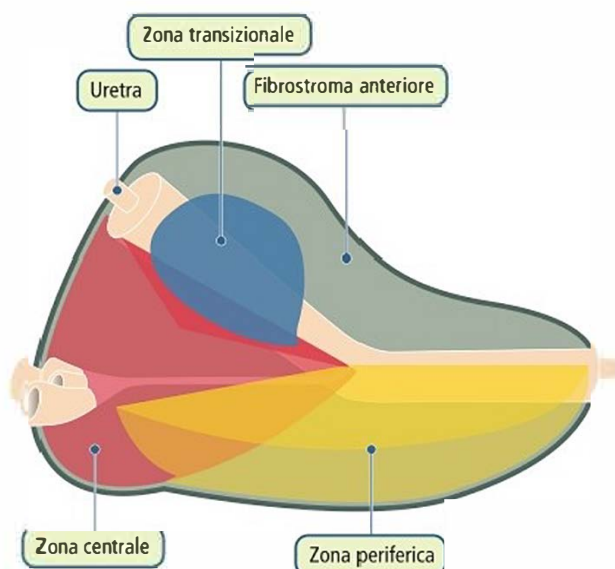



Figura 8.1: Schema dell'anatomia prostatica secondo il modello topografico di McNeal.

8.2. Iperplasia prostatica benigna

(SSM14, URO, 1; SSM14, URO, 5)

Fisiologia e fisiopatologia

Consiste nell'**iperplasia delle cellule ghiandolari e stromali della zona transizionale prostatica, con proliferazione variabile delle fibre muscolari lisce**, che può dare luogo a ostruzione dell'uscita del flusso di urina a livello delle vie urinarie inferiori. Ne soffre, in maggiore o minor misura, circa il 50% degli uomini nella sesta decade di vita. L'eziologia è ancora poco chiara. Sembra che esista uno squilibrio tra la proliferazione cellulare e l'apoptosi a livello ghiandolare. I due fattori fondamentali per la sua comparsa sono: **l'età e la presenza di androgeni (diidrotestosterone**, formato dall'azione di 5-alfa-reduttasi). Nello sviluppo dell'IPB sembra esistere uno squilibrio tra estrogeni e androgeni, (in realtà sembrerebbe esserci un'alterazione dell'equilibrio estrogeni-androgeni a favore dei primi con un conseguente aumento dell'espressione dei recettori per gli androgeni che risultano piu sensibili alla captazione. Mentre per la componente stromale entrano in gioco, oltre allo stimolo da parte degli estrogeni, anche un'attivazione paracrina e autocrina da parte delle cellule neuroendocrine presenti nell'epitelio ghiandolare).

Storia naturale

La crescita dell'IPB è un processo lento e progressivo. La sua evoluzione può essere suddivisa in diverse fasi. In un primo momento si verifica un'ostruzione a livello dell'uretra prostatica e, secondariamente, un'ipertrofia compensatrice del detrusore che determina sintomatologia irritativa (pollachiuria, nicturia, urgenza minzionale, tenesmo). Successivamente, il detrusore inizia a cedere e si hanno manifestazioni cliniche ostruttive (difficoltà a iniziare la minzione, getto debole e interrotto, gocciolamento terminale, sensazione di svuotamento incompleto, incontinenza urinaria da rigurgito). Alla cistoscopia questo si evidenzia con il classico quadro della vescica da sforzo. L'intensità dei sintomi non è in relazione con le dimensioni della ghiandola. In questa fase si possono osservare diverse complicanze come: diverticoli vescicali, litiasi vescicale, residuo post-minzionale elevato e persino lesione renale bilaterale (con IRC) da perdita del meccanismo antireflusso ureterale, secondaria a uropatia ostruttiva infravescicale. Infine, può verificarsi l'impossibilità totale di effettuare la minzione con ritenzione acuta di urina per la cui risoluzione è necessario il cateterismo vescicale.

Nel contesto dell'IPB, la comparsa d'**incontinenza** urinaria può verificarsi in due situazioni: essa può comparire in una **fase precoce** conseguentemente ad ipertrofia compensatoria del muscolo detrusore e per contrazioni non inibite di quest'ultimo (sintomi dello spettro irritativo), mentre in una **fase tardiva** può verificarsi per la comparsa di minzione da rigurgito nel contesto di una ritenzione urinaria cronica.

Ricorda...

L'iperplasia prostatica benigna NON è una lesione precancerosa.

Diagnosi

La diagnosi di conferma è anatomopatologica, pertanto ci si avvarrà di esami clinico-radiologici per stabilire la diagnosi di sospetto, fra cui: un'**esplorazione rettale digitale** (DRE, digital rectal examination), che fornirà informazioni sulle dimensioni approssimative della prostata e servirà a valutare la possibilità di una neoplasia associata; una **uroflussometria minzionale** per stabilire l'ostruzione delle vie urinarie inferiori, che sarà considerata patologica se il flusso massimo è inferiore a 15 ml/s; un'**ecografia urologica** per via addominale (ecografia sovrapubica) per misurare il volume prostatico (che orienterà il trattamento), quantificare il residuo post-minzionale (patologico se >100 ml) e valutare la ripercussione dell'ostruzione sul sistema renoureterale.

Il PSA offre indicazioni sulla coesistenza di un carcinoma prostatico associato e, inoltre, i suoi livelli hanno una correlazione diretta con il volume prostatico (PSA density). È utile la misurazione della gravità dei sintomi mediante l'uso del questionario (Punteggio internazionale dei sintomi prostatici [International Prostate Symptom Score, I-PSS] dove: disturbo moderato punteggio 8-19, disturbi severi >19). Lo studio urodinamico (studio flusso-pressione) consente di predire il risultato dell'intervento chirurgico, in quanto se il detrusore è ipoattivo genererà manifestazioni cliniche simili a quella ostruttiva e, se iperattivo, i sintomi persisteranno anche dopo l'intervento. **Lo studio più affidabile per la misurazione del volume prostatico è l'ecografia transrettale.**

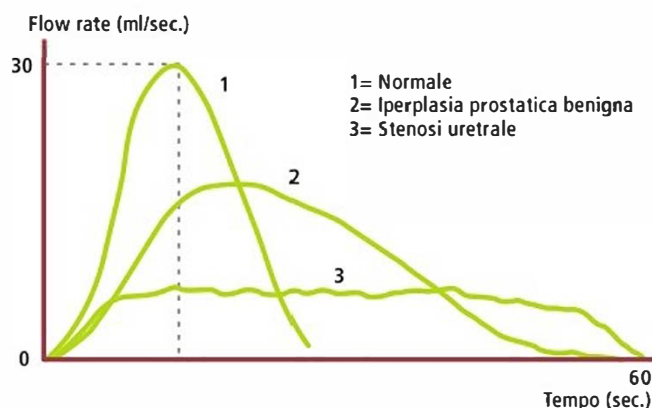



Figura 8.2: Tracciati flussometrici in condizione basale e in presenza di patologia ostruttiva.

Figura 8.3: A. Adenoma prostatico di grandi dimensioni, risonanza magnetica con bobina endorettale. B. Campione proveniente da autopsia. C. Si osservano noduli fibrostromali che hanno origine nella zona transizionale della prostrata e configurano questa massa benigna, occludendo il lume uretrale. La zona centrale e quella periferica restano escluse formando una semiluna posteriore, che è nota tipicamente come capsula chirurgica. Dal punto di vista microscopico, si tratta di una proliferazione dell'epitelio ghiandolare prostatico e dello stroma miofibroblastico circostante. Il componente fibrostromale è quantitativamente maggiore rispetto a quello epiteliale.

Trattamento

Una parte dei pazienti con ostruzione infravescicale secondaria a IPB può presentare una minima progressione della sintomatologia nel corso del tempo. Inoltre, la tolleranza a tali sintomi cambia da persona a persona. L'**astensione terapeutica** è un'opzione valida in assenza di complicanze nei pazienti con una sintomatologia che non comporta una diminuzione della qualità della vita. L'efficacia della **fitoterapia** non è stata dimostrata. È suggerito nelle linee guida un adeguamento del comportamento e della dieta in questi pazienti non candidati ad alcun trattamento: riduzione di alcool, caffeina (effetto irritativo e diuretico), riduzione dell'introito generale di liquidi alla sera, monitoraggio periodico. In caso di sintomi moderati o gravi, ma in assenza di complicanze, è possibile utilizzare come opzione terapeutica il trattamento medico, che comprende:

- **Inibitori alfa-adrenergici (alfabloccanti)**
  Aumentano il tono muscolare del detrusore e riducono il tono dello sfintere interno vescicale, agevolando e aumentando il flusso in uscita dell'urina. Inoltre la loro funzione si esplica anche a livello delle cellule muscolari della prostata riducendone il loro tono. Non sembrano inoltre giocare un ruolo nella riduzione del volume prostatico. Il loro effetto è rapido dopo l'inizio (24 ore; l'effetto massimo viene raggiunto dopo alcune settimane dall'inizio del trattamento) e fra questi vi sono la terazosina, doxazosina, alfuzosina, tamsulosina e silodosina, quest'ultimo è il più organospecifico. Gli effetti avversi più frequenti di questo gruppo farmacologico sono dovuti al loro meccanismo d'azione (effetto parasimpaticomimetico) e comprendono cefalea, sonnolenza e ipotensione ortostatica. Hanno tutti un'efficacia simile e quello che presenta la percentuale inferiore di effetti secondari è la silodosina. Da considerare l'eiaculazione retrograda dovuta ad una ridotta spinta dello sfintere vescicale, effetto collaterale molto probabile in caso di utilizzo di silodosina e tamsulosina come alfa litico.
  Inoltre è riportato come complicanza in pazienti che subiscono un intervento di cataratta la floppy iris syndrome (sindrome dell'iride a bandiera). La tamsulosina si è rivelata più frequentemente associata.
- **Inibitori della 5-alfa-reduttasi** (finasteride, dutasteride)
  Riducono il volume prostatico inibendo la conversione periferica del testosterone in diidrotestosterone. In questo modo, si riesce a modificare il corso naturale della malattia. Una volta stabilito il trattamento, l'inizio d'azione è lento (6 mesi). I livelli del PSA si dimezzano e si deve tenere conto di tale dato per la diagnosi di carcinoma prostatico associato (SSM20, G, 15). Può causare

alterazioni della sfera sessuale, diminuendo la libido, ed essere utile nei casi di ematuria di origine prostatica. **Attualmente si raccomanda di associare un alfabloccante con un inibitore della 5-alfareduttasi nella cosiddetta terapia combinata**.

- **Inibitori della 5-fosfodiesterasi**
  Utilizzati per il trattamento della disfunzione erettile, il meccanismo non è ancora ben chiaro ma sembra che migliorino la perfusione, l'ossigenazione delle fibre muscolari prostatiche e riducano l'infiammazione cronica consentendo di migliorare la sintomatologia minzionale mediante l'assunzione giornaliera a basso dosaggio. Il farmaco utilizzato è il tadalafil.

In caso d'incontinenza e/o urgenza minzionale nelle fasi precoci della malattia senza un'ostruzione evidente nella flussometria, è indicato il trattamento con farmaci anticolinergici associati ad alfabloccanti.

Ricorda...
Sintomi ostruttivi delle vie urinarie (LUTS) in un uomo giovane (20-40 anni) sono da riferire più frequentemente a sclerosi del collo vescicale piuttosto che a IPB

Le indicazioni di chirurgia nell'IPB sono riportate nella tabella che segue.

INDICAZIONI CHIRURGICHE DELL'IPB
Pazienti con sintomi moderati/refrattari a trattamento medico
Ematuria refrattaria al trattamento con inibitori della 5-alfa-reduttasi
Pazienti con desiderio espresso di trattamento chirurgico per evitare l'uso di farmaci
Complicanze gravi da ostruzione delle vie urinarie inferiori:
Infezioni urinarie ripetute
Uropatia ostruttiva infravescicale con deterioramento della funzionalità renale
Litiasi vescicale
Ritenzione urinaria con impossibilità di rimuovere il catetere vescicale nonostante il trattamento con alfabloccanti

Tabella 8.1: Indicazioni di trattamento chirurgico nell'iperplasia prostatica benigna.

Nell'ambito del trattamento chirurgico, le opzioni possibili sono la resezione transuretrale (TURP) della prostata (dimensioni fino a 60-80 grammi) o la prostatectomia semplice a cielo aperto (prostata di dimensioni superiori) (ATV-adenomectomia prostatica trans-vescicale a cielo aperto). In nessuno dei due casi menzionati in precedenza viene asportata la prostata periferica, pertanto l'intervento non protegge dal possibile sviluppo di un carcinoma prostatico con sede sulla ghiandola conservata. Il **trattamento con laser** è un'altra opzione terapeutica accettabile come sostituto della resezione transuretrale. Il meccanismo d'azione consiste nella coagulazione e necrosi o elettrovaporizzazione del parenchima prostatico, pertanto non si ottiene materiale per lo studio anatomopatologico successivo. I risultati sono simili a quelli della resezione, con percentuali inferiori di sanguinamento intraoperatorio, minor tempo di ricovero e necessità di catetere vescicale post-operatorio.

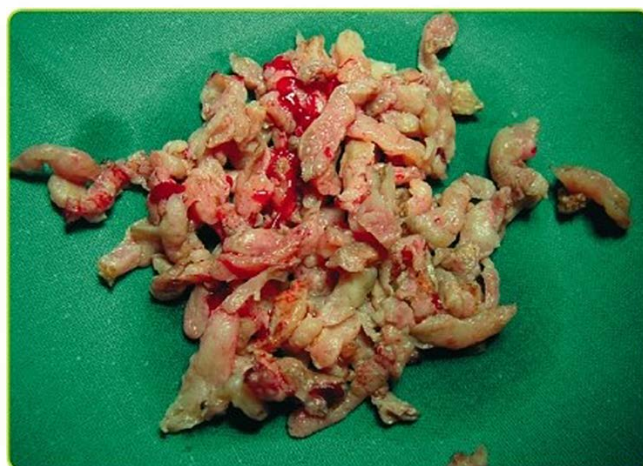



Figura 8.4: Campione prostatico proveniente da TURP. Chips sezionate ed estratte per via transuretrale.

TECNICA AQUABEAM
Prospettive future, tuttavia già attuali in molti centri, sono: la tecnica Aquabeam che utilizza un getto d'acqua a elevata pressione. In questa procedura, che è utilizzabile per prostate di grossi volumi, il supporto chirurgico è solamente nella fase di impostazione dei limiti di resezione. L'intera procedura si svolge automaticamente e dura pochissimi minuti

Tabella 8.2: Tecnica Aquabeam.

CAPITOLO 9 CARCINOMA PROSTATICO

Il carcinoma prostatico costituisce una delle neoplasie più frequenti e tra le principali cause di morte per tumore nell'uomo. In Europa, sia l'incidenza che la mortalità di questa malattia sembrano essersi stabilizzate, mentre negli Stati Uniti è stata dimostrata una diminuzione della mortalità, probabilmente secondaria alla generalizzazione dei controlli dell'antigene prostatico specifico (prostate specific antigen, PSA).

L'età è un fattore di rischio importante: dai risultati ottenuti da autopsie eseguite su cadavere si è potuto evincere come già diversi decenni prima dello sviluppo della malattia vi sia un'elevata prevalenza della lesione precursore, la neoplasia intraepiteliale prostatica (prostatic intraepithelial neoplasia, PIN).

Esiste una variazione geografica in termini d'incidenza della malattia: la malattia è rara in Asia, comune in Europa e molto più diffusa negli Stati Uniti, compresi gli emigranti di Asia e Giappone e, in particolare, la razza nera afroamericana. Tali dati sostengono l'importanza di fattori dietetici, nonché di fattori razziali e genetici nella genesi della neoplasia. Di fatto, la malattia risulta ereditaria nel 5% dei casi e diversi gruppi di ricerca stanno cercando d'individuare i geni implicati. Non esiste evidenza scientifica che metta in relazione l'IPB con lo sviluppo del carcinoma prostatico.

Il carcinoma prostatico è una malattia con sviluppo lento, che può richiedere un tempo di latenza anche di 10 anni prima che la malattia diventi clinicamente rilevante. L'infiltrazione locale può dare luogo all'invasione della capsula fino allo spazio periprostatico, delle vescichette seminali o del collo vescicale. Se raggiunge il trigono vescicale può provocare compressione bilaterale degli ureteri, provocando un'anuria ostruttiva di origine sovravescicale senza evidenza di globo vescicale palpabile.

I problemi consistono nell'identificare i pazienti affetti da malattia biologicamente significativa il più precocemente possibile nel tentativo di fare in modo che il trattamento radicale sia curativo e nell'identificare i pazienti che non possano trarre beneficio da tale trattamento in quanto il tumore, nel caso in cui sia presente, non arriverà mai ad essere significativo dal punto di vista clinico.

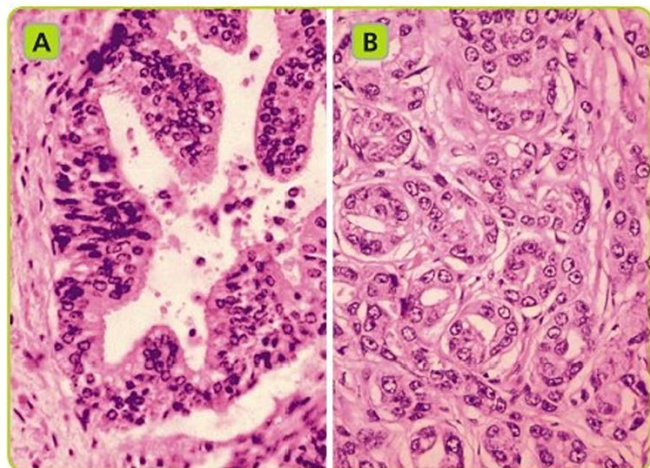



Figura 9.1: A. La neoplasia intraepiteliale prostatica è la lesione precursore del carcinoma prostatico. B. Il carcinoma prostatico è un adenocarcinoma, generalmente degli acini prostatici, che forma gruppi cellulari che infiltrano la lamina basale e proliferano sostituendo lo stroma prostatico.

I dati di cui tenere conto nel momento in cui si devono prendere decisioni terapeutiche saranno: l'età del paziente, la sua condizione clinica generale (comorbilità), il grado istologico fornito dalla biopsia o il punteggio di Gleason, nonché le informazioni ottenute mediante esplorazione rettale e la determinazione dell'antigene prostatico specifico (PSA). La maggior parte dei tumori maligni della prostata è costituita da adenocarcinomi, in genere multifocali, che nel 90% dei casi hanno sede nella prostata periferica. La forma di presentazione abituale del carcinoma prostatico è diventata, grazie allo screening del PSA, quella di una malattia localizzata e confinata alla prostata, asintomatica. Può manifestarsi clinicamente con dei LUTS (lower urinary tract symptoms) da riempimento (pollachiuria e nicturia) o dei LUTS da svuotamento (mitto intermittente ed ipovalido) per una IPB concomitante. La malattia disseminata con astenia, anemia, linfedema e compressione midollare attualmente è rara. Raramente la malattia esordisce con ematuria ed emospermia. L'esplorazione rettale può essere normale o rivelare nodularità. I pilastri fondamentali della diagnosi sono: l'esplorazione rettale e i livelli del PSA sierico, che pongono il sospetto, e la biopsia prostatica ecoguidata che permette una diagnosi istopatologica definitiva. Il PSA non è specifico del carcinoma prostatico ma può aumentare anche in caso di IPB ed infiammazione.

Nei casi più aggressivi spesso il PSA risulta basso o normale (tumore altamente sdifferenziato che non esprime PSA). Per stabilire la stadiazione e la prognosi della malattia si utilizza la classificazione TNM e il Gleason score.

9.1. Screening e diagnosi precoce (SSM16, URO, 1)

Le indicazioni attuali per eseguire una biopsia transrettale ecoguidata della prostata sono: livelli di PSA superiore a 4 ng/ml e/o esplorazione rettale sospettosa indipendentemente dai livelli del PSA in uomini che presentino un'aspettativa di vita superiore a dieci anni.

Lo screening richiede l'esame sistematico di una popolazione asintomatica. L'uso del PSA per lo screening della popolazione del carcinoma prostatico ai fini della diagnosi precoce è controverso. Sebbene sia stato dimostrato un incremento della sopravvivenza, il tasso di overtreatment è molto elevato. Per questo motivo, non esistono evidenze che dimostrino i benefici dello screening di massa nel carcinoma prostatico.

La diagnosi precoce o screening opportunistico è iniziato dal medico e/o dal paziente. Il paziente deve essere informato dei rischi e benefici della misurazione del PSA. La decisione di chiedere un PSA deve essere condivisa dal paziente e dall'urologo.

Figura 9.2: Biopsia prostatica con metodica fusion. In arancione la lesione sospetta. In rosso le biopsie in sede di sospetto, in verde quelle random.

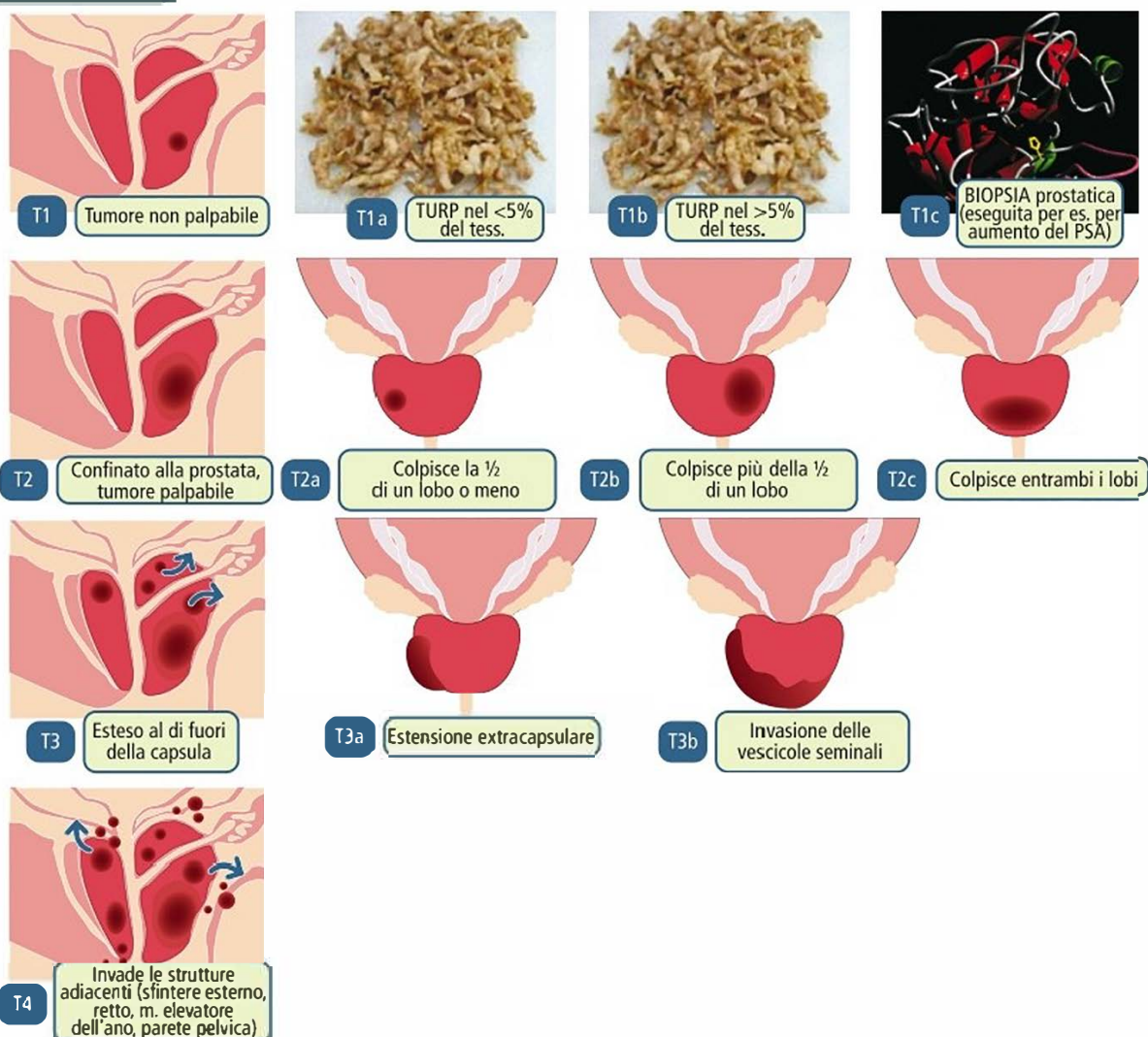
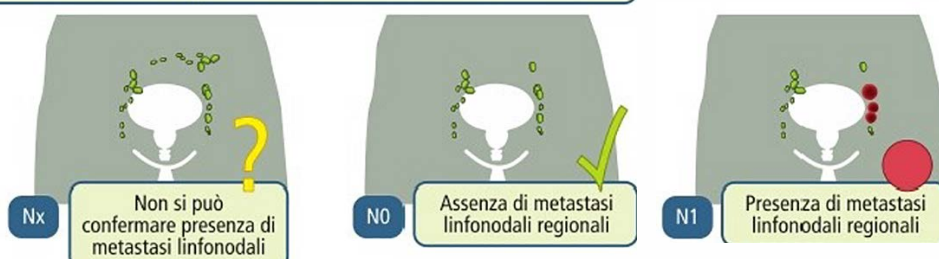
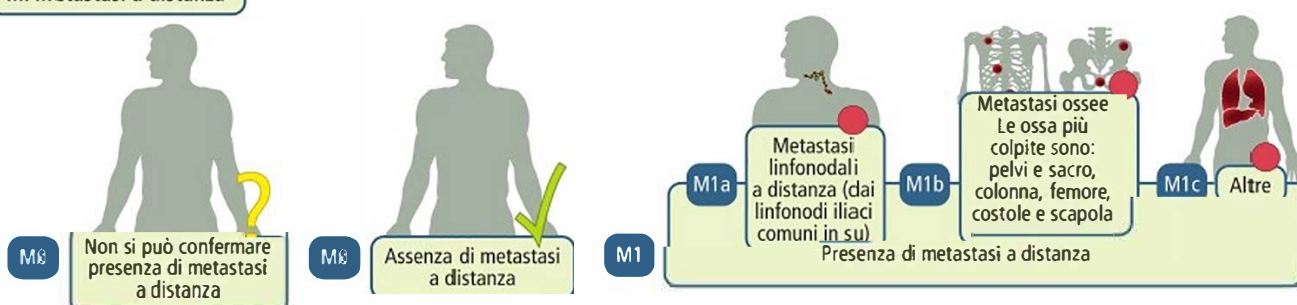



Figura 9.3: Classificazione TNM del carcinoma prostatico. (SSM15, S, 8)

Ricorda...

Le principali indicazioni ad eseguire una biopsia prostatica transrettale o transperineale sono rappresentate da:
PSA totale elevato, confermato in più determinazioni
Modificazioni nel tempo di PSA totale con progressivi valori crescenti
Nodulo dubbio alla EDR di consistenza aumentata
Sospetto alla RM

In linea generale tuttavia la presenza di valori superiori a 10 ng/ml indicano una maggiore probabilità di cancro in un paziente altrimenti sano

Valori superiori a 20 ng/dl in un paziente con già diagnosi istologica di adenocarcinoma prostatico sono indicativi di una probabile malattia localmente avanzata o già metastatica

Esistono altri parametri del PSA che consentono di stabilire la necessità di biopsia in caso di dubbio; fra questi il più utile è il rapporto PSA libero/totale il quale orienta verso sospetto di malignità se inferiore al 20%

La biopsia prostatica classicamente viene eseguita sotto guida ecografica con sonda transrettale, per via transrettale o perineale, in maniera "random", con un numero minimo di 12 prelievi che mirano a coprire tutte le aree della prostata. Con la diffusione sempre crescente della RM prostatica e la sua capacità di discriminare tra lesioni a basso o alto potenziale di malignità [Pirads score, da 1 (lesione quasi sicuramente benigna) a 5 (lesione quasi sicuramente maligna)], negli ultimi anni si è diffusa la biopsia prostatica con tecnica fusion (con software dedicati è possibile sovrapporre le immagini della RM a quelle ecografiche in real-time e procedere con certezza al campionamento dell'area sospetta) e questa metodica sta progressivamente sostituendo la biopsia "random". Ad oggi sarebbe consigliabile (ma purtroppo impraticabile considerati gli alti costi) eseguire una RM prostatica prima di effettuare una biopsia, al fine di ridurre il numero di biopsie non necessarie e ridurre le complicanze.

9.2. Carcinoma prostatico localizzato

(SSM14, URO, 6; SSM14, URO, 7)

Grazie alla diffusione dei controlli del PSA, il carcinoma prostatico viene sempre più spesso diagnosticato nelle fasi iniziali di malattia quando esso è ancora localizzato nella sola ghiandola prostatica, rendendo così possibile l'attuazione di terapie con intento curativo. La diagnosi si ottiene mediante la biopsia transrettale della prostata ecoguidata. Sono disponibili diverse opzioni terapeutiche con fini curativi tra le quali si può scegliere a seconda delle caratteristiche del paziente e del tumore:

- **Sorveglianza attiva (active surveillance)**
  Si tratta di un trattamento con intento curativo, che mira a minimizzare la tossicità legata alle terapie attive senza compromettere la sopravvivenza, indicato nei pazienti con aspettativa di vita >10 anni a basso rischio con PSA <10 ng/ml e Gleason ≤6 che non desiderano il trattamento radicale immediato. Consiste in un follow-up rigoroso con PSA, EDR, re-biopsie e RMmp (RM multiparametrica della prostata). Se si verificano aumenti significativi di PSA o progressione negli altri parametri, si consiglia il trattamento con intento curativo.
- **Osservazione (watchful waiting)**
  Si tratta di un trattamento con intento palliativo, che mira a minimizzare la tossicità legata alle terapie attive, e che consiste nel trattare i soli sintomi qualora questi si manifestino. In assenza di sintomi non si procederà ad alcun trattamento. È indicata nei pazienti per i quali non è consigliato il trattamento con intento curativo o nei pazienti con speranza di vita inferiore a 10 anni.

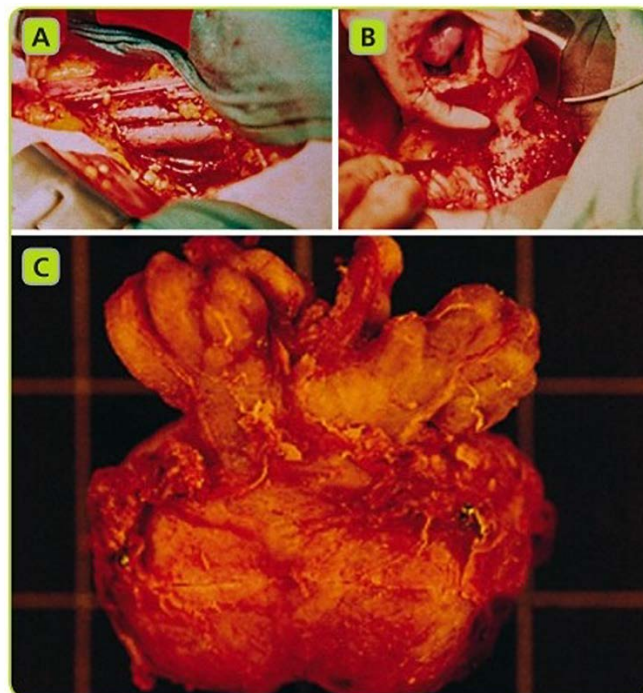



Figura 9.4: Trattamento chirurgico radicale del carcinoma prostatico. A. Linfadenectomia pelvica della catena otturatoria. B. Prostatectomia radicale retropubica con dissezione retrograda dall'apice al collo vescicale. C. Campione chirurgico visto dalla superficie posteriore.

- **Prostatectomia radicale**
  Consiste nell'asportazione chirurgica della prostata e delle vescichette seminali. Esistono diversi tipi di approccio. Nella chirurgia a cielo aperto si può praticare una prostatectomia radicale per via perineale o retropubica. Le ultime tendenze sono a favore della **tecnica laparoscopica**, che consente un più rapido reinserimento nella vita quotidiana, e dell'utilizzo della **chirurgia robotica** (robot Da Vinci®). I risultati ottenuti mediante la chirurgia con una delle tecniche descritte in precedenza sono sovrapponibili dal punto di vista oncologico ed eccellenti se la malattia è veramente confinata all'organo, con possibililtà di preservazione dei nervi erigendi (tecnica nerve-sparing).
  In caso di tumori a basso rischio non è necessario procedere a linfoadenectomia; questa viene invece effettuata in tutti i casi di tumori ad alto rischio e nella maggior parte dei tumori a rischio intermedio. Le due complicanze più frequenti della chirurgia sono la **disfunzione erettile** iatrogena (50-95%) e l'**incontinenza urinaria** (10-25%), solitamente da sforzo, in seguito alla rimozione della componente intraprostatica dello sfintere uretrale.
  Il follow-up dopo prostatectomia radicale viene effettuato mediante controlli periodici del PSA ed esplorazione rettale. Durante il follow-up, può verificarsi una recidiva biochimica che si definisce come un incremento del PSA superiore a 0,2 ng/ml in almeno due determinazioni consecutive. Ciò può essere l'espressione di una progressione locale della malattia e/o sviluppo di metastasi sistemiche. Per poter effettuare una diagnosi differenziale ci si basa sui dati clinici (tempo trascorso, velocità di incremento del PSA e Gleason iniziale) e tecniche di imaging. Un tumore indifferenziato, con recidiva di PSA precoce e un incremento rapido dei valori del PSA ci orienta verso una recidiva metastatica. Se la recidiva di PSA si verifica a

partire da 10-12 mesi e l'incremento è lento, è probabile che si tratti di una recidiva locale. La PET-TC con colina potrebbe essere utile per differenziare entrambe le situazioni. Ancora più sensibile risulta la 68Ga-PSMA (prostate specific membrane antigen) PET (positron emission tomography). Nel primo caso, il trattamento consisterà nel blocco androgenico. In caso di recidiva locale, sarà possibile utilizzare radioterapia esterna di salvataggio.

- **Radioterapia esterna**
  Si tratta di un'altra modalità di trattamento valida in caso di malattia localizzata con un controllo oncologico simile alla chirurgia. Gli effetti avversi si possono osservare a mesi o anni di distanza dal trattamento e comprendono, fra gli altri, disuria, cistite, rettite o proctite e rischio di seconde neoplasie, soprattutto a livello vescicale.
  (SSM15, G, 52)
  Follow-up: dopo trattamento radioterapico la riduzione del PSA richiede un tempo piuttosto lungo perché il tessuto prostatico, neoplastico e non, rimane in sede. Il nadir (valore più basso raggiunto dal PSA) deve essere atteso tra i 6 e i 12 mesi dalla fine della RT. La recidiva biochimica è definita da un valore del PSA >2 ng/ml dal nadir.
- **Brachiterapia**
  Si tratta di una nuova modalità di effettuare la radioterapia. Si utilizza l'accesso transperineale ecoguidato per la collocazione di semi permanenti di I^{125}. È indicata nei pazienti con malattia a basso rischio (Gleason inferiore/uguale a 6 e PSA inferiore a 10 ng/ml) e un volume prostatico piccolo. Può essere la scelta migliore nell'anziano e nel paziente giovane che desideri preservare la potenza. È controindicato in volumi prostatici elevati o in pazienti con elevata sintomatologia delle vie urinarie inferiori per la possibile futura necessità di resezione transuretrale.

Figura 9.5: Brachiterapia della prostata.

9.3. Carcinoma prostatico localmente avanzato

Questo gruppo di pazienti è sempre meno frequente. È costituito da soggetti con stadio T3-T4 (infiltrazione extracapsulare o infiltrazione delle vescichette seminali) o N+ (metastasi a livello dei linfonodi loco-regionali) nei quali non si osserva disseminazione a distanza.

Il trattamento in questo gruppo di pazienti deve essere personalizzato non essendo ancora presente un protocollo standardizzato. La combinazione di blocco androgenico e radioterapia si è dimostrata un'opzione efficace. In casi selezionati (T3a, Gleason ≤8, PSA ≤20 ng/ml e speranza di vita superiore ai 10 anni), la prostatectomia, come primo step di un trattamento multimodale in associazione a radioterapia ed ormonoterapia, può rappresentare un'opzione di trattamento valida.

9.4. Carcinoma prostatico metastatico

Il carcinoma prostatico sfugge al suo confinamento organico per estensione locale quando infiltra i tessuti extraprostatici adiacenti nonché per infiltrazione linfatica delle strutture linfonodali locoregionali. Una volta raggiunti tali linfonodi si verifica una disseminazione linfatica ed ematogena che metastatizza in diversi organi.

Il carcinoma prostatico presenta un'elevata affinità per lo sviluppo di metastasi a livello del tessuto osseo, che sono più frequenti nel caso dei tumori indifferenziati (Gleason >7) o lesioni di elevato volume tumorale. In questi casi, i livelli del PSA sierico sono significativamente superiori rispetto a quelli riscontrati nei casi di malattia confinata all'organo.

La presenza di metastasi è una controindicazione all'utilizzo di trattamenti locali con intento curativo. Per questo motivo, nei casi con **PSA >20 ng/ml o Gleason ≥8**, si deve effettuare **scintigrafia ossea** e **TC addominopelvica con mdc** per stabilire l'estensione della malattia e scegliere un atteggiamento terapeutico appropriato. **(SSM15, G, 51)**

Il trattamento della malattia avanzata è essenzialmente ormonale e consiste nel portare l'individuo a una carenza androgenetica completa e prematura **(deprivazione androgenica o castrazione, con livelli di testosterone totale <50 ng/dl)**. Il blocco androgenico non aumenta la sopravvivenza, ma consente di prevenire la comparsa di eventi ossei secondari e migliorare i sintomi. La forma più utilizzata di deprivazione androgenica è la somministrazione di un **analogo dell'LHRH** (buserelina, goserelina, leuprolide).

Questi farmaci sono associati ad un iniziale e transitorio aumento del testosterone (flare-up del testosterone), per cui devono essere inizialmente associati ai farmaci anti-androgeni (da iniziare 2 settimane prima), in alternativa è da qualche anno disponibile sul mercato un antagonista dell'LHRH (degarelix) che non è associato a fenomeno di flare-up.

La scelta del momento migliore per l'inizio dell'ormonoterapia è controversa, ma sembra che l'inizio precoce possa avere effetti benefici per il paziente in ragione del controllo precoce della malattia. La deprivazione androgenica comporta effetti avversi importanti, fra i quali emergono calo della libido e della capacità erettile, vampate, ginecomastia, alterazioni intestinali, edemi, perdita di massa ossea e fratture patologiche. L'**orchiectomia bilaterale o castrazione chirurgica** rappresenta il metodo più economico ed efficace, ma è irreversibile.

Il suo effetto è a insorgenza rapida. Viene ancora utilizzata in qualche caso. In caso di fallimento della 1° linea di terapia ormonale, il tumore viene definito resistente alla terapia di castrazione (CRPC-castration resistant prostate cancer) (livelli di castrazione del testosterone con progressione biochimica e/o radiologica). Quando il tumore non risponde alla terapia ormonale di 1° linea, il trattamento si basa su terapia ormonale con abiraterone (inibitore della sintesi di androgeni surrenalici) o enzalutamide, oppure chemioterapia con docetaxel.

Nel carcinoma prostatico metastatico spesso è necessario il trattamento palliativo del dolore osseo: oppioidi, radioterapia, bifosfonati (zoledronato), radiofarmaci (stronzio o radio) o denosumab.

Figura 9.6: Grandi masse adenopatiche da carcinoma prostatico.

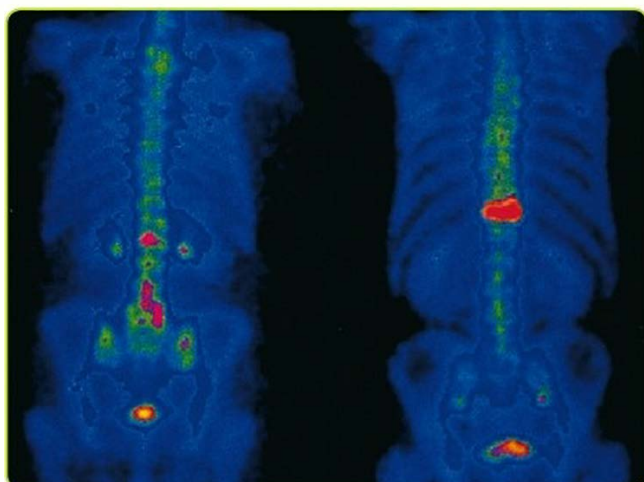



Figura 9.7: Metastasi ossee da carcinoma prostatico in colonna lombare e pelvi rilevate mediante scintigrafia.

Trattamento della compressione midollare metastatica del carcinoma prostatico

Nei casi di compressione midollare acuta da metastasi ossee da carcinoma prostatico è necessaria la disostruzione del canale midollare compromesso dalla crescita delle metastasi. Per la gestione, s'inizia con la richiesta di una RM della colonna vertebrale che comprende i segmenti compromessi in funzione delle manifestazioni neurologiche del paziente e si somministrano corticosteroidi ad alte dosi in regime discendente. Una volta posta la diagnosi, si può optare per radioterapia esterna urgente o laminectomia decompressiva urgente, se la speranza di vita è superiore a 6 mesi. Nei casi di esordio subacuto, è possibile utilizzare una soppressione androgenica rapida mediante l'utilizzo di estrogeni per via endovenosa, chetoconazolo ad alte dosi, radioterapia od orchiectomia bilaterale.

CAPITOLO 10 TUMORI UROTELIALI

10.1. Tumore della vescica

(SSM14, URO, 3; SSM14, URO, 4; SSM15, URO, 9)

Il tumore della vescica è il **secondo tumore urologico** più frequente (dopo quello della prostata) e rappresenta la quarta causa di morte per tumore nell'uomo. Il 95% dei tumori uroteliali si presenta a livello vescicale mentre il 5% a livello della pelvi renale e dell'uretere.

All'incirca **il 95%** delle lesioni è costituito da **carcinomi a cellule transizionali** (carcinoma uroteliale), **il 4% è costituito da carcinomi a cellule squamose e solo l'1% da adenocarcinomi**.

Il principale fattore di rischio è il **tabagismo** (correlato al numero e al tipo di sigarette consumate e alla durata dell'abitudine tabagica). Altri fattori di rischio sono le aniline e altri idrocarburi aromatici, fenacetina e alcuni agenti chemioterapici come la ciclofosfamide. In alcuni casi l'eziologia è legata a fattori ben precisi quali estrofia vescicale per l'adenocarcinoma e l'infestazione da *Schistosoma haematobium* in alcune aree endemiche come l'Egitto per quanto riguarda il carcinoma a cellule squamose. Solitamente si presentano come lesioni papillari vegetanti, sessili o peduncolate, di aspetto più o meno solido. Forma particolare è il carcinoma *in situ* (CIS), che si presenta come area iperemica piatta oppure può non essere visibile. Il CIS vescicale è per definizione un tumore ad alto rischio, che non supera la membrana basale, ma che ha alto potenziale di metastatizzazione.

I principali fattori prognostici sono il grado di differenziazione cellulare, la stadiazione (non-muscolo invasivo vs muscolo invasivo), la presenza di carcinoma *in situ* (CIS), la multifocalità e le dimensioni del tumore primitivo.

Clinicamente il tumore della vescica può essere asintomatico o manifestarsi con **ematuria macroscopica monosintomatica** (causa più frequente nell'uomo) o sindrome irritativa minzionale, tipica del carcinoma *in situ* (CIS).

In caso di macroematuria è necessario eseguire uno studio delle alte e basse vie urinarie.
Tra gli esami disponibili per lo studio delle vie urinarie l'**ecografia** (che consente la visualizzazione delle lesioni endoluminali e, talvolta, delle lesioni uroteliali superiori grandi) è quello che deve essere essere utilizzato in prima istanza insieme ad una **citologia urinaria** su 3 campioni (che consente d'identificare cellule neoplastiche nelle urine provenienti dall'urotelio; tale esame ha dimostrato avere una sensibilità maggiore nei tumori di alto rischio e nei carcinomi *in situ*). Esame principe per la diagnosi è la cistoscopia transuretrale, raccomandata da tutte le linee guida principali in caso di ematuria, e oggi eseguita con strumenti flessibili. Nello studio dell'alta via escretrice in casi di ematuria, l'urografia endovenosa e l'ecografia sono state attualmente sostituite dalla uro-TC che consente la valutazione accurata di tutto il tratto urinario. Nel caso del carcinoma *in situ* la diagnosi è più difficile in quanto le lesioni piane non vengono visualizzate con gli esami d'imaging, ma la presenza di ematuria, sindrome minzionale e citologie sospette devono far ipotizzare il carcinoma, che sarà poi diagnosticato mediante biopsie a freddo random o delle aree sospette.

La diagnosi di certezza è istologica e si ottiene mediante una resezione transuretrale (TURB, transurethral resection of bladder) che consiste nell'esplorazione della vescica e nella resezione di tutte le zone sospette per neoplasia che saranno poi oggetto di studio anatomopatologico.

È fondamentale che il patologo stabilisca il grado di aggressività (basso o alto) e l'entità d'infiltrazione tumorale della parete vescicale (stadio T) in modo da classificare i tumori in: non-muscolo invasivi (NMIBC) o muscolo-invasivi (MIBC). Il termine superficiale non va più utilizzato in quanto fuorviante: anche tumori superficiali possono avere un'alta aggressività. (MIBC, non-muscle invasive bladder cancer, Ta, T1 e CIS) o infiltranti o muscolo-invasivi (MIBC, muscle-invasive bladder cancer) (interessano il muscolo vescicale ≥T2).

In base a questi concetti, i tumori vescicali vengono suddivisi in infiltranti (≥T2) e superficiali e questi ultimi vengono classificati ad alto rischio (TaHG, T1 e CIS) o rischio intermedio basso (resto dei tumori superficiali).

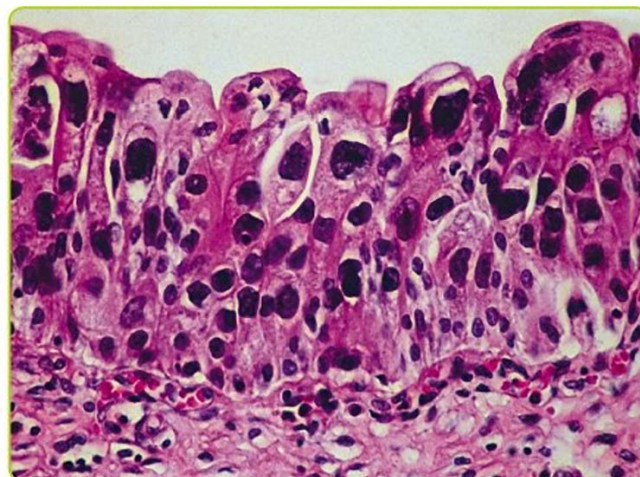



Figura 10.1: Carcinoma *in situ* della vescica urinaria.

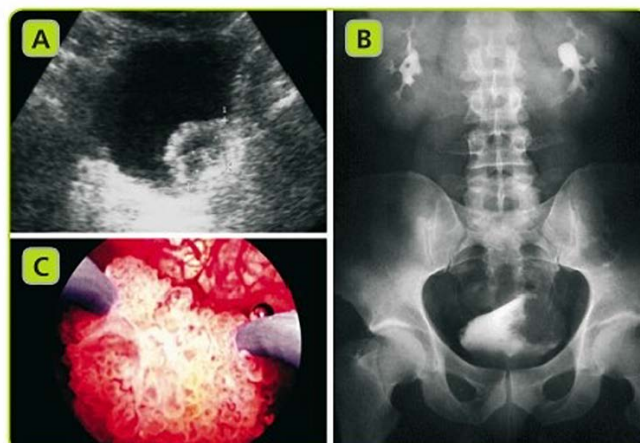



Figura 10.2: A. L'ecografia urologica consente di rilevare lesioni vescicali a crescita esofitica, ma i tumori della vescica piani possono passare inosservati. B. L'urografia mostra difetti di riempimento a livello della parete vescicale e serve a valutare anche il tratto urinario superiore. C. La visione endoscopica mediante TURB consente la diagnosi di conferma e la valutazione istopatologica della lesione.

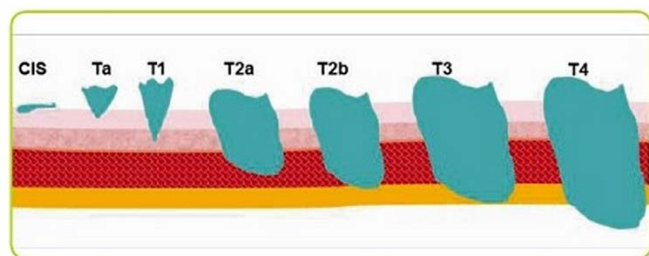



Figura 10.3: Stadiazione TNM.

Carcinoma vescicale superficiale

Quando il tumore vescicale **non raggiunge il muscolo** (tonaca muscolare vera e propria) della vescica viene detto superficiale, dal punto di vista clinico. Può trattarsi di lesioni papillari che non superano la membrana basale dell'urotelio (**Ta**), lesioni superficiali che non superano la membrana basale (**CIS**) o lesioni che infiltrano il tessuto connettivo sottoepiteliale senza arrivare al muscolo (**T1**). In genere, si tratta di lesioni di grado istologico variabile, ma con un **rischio metastatico molto basso**. Tuttavia, spesso queste lesioni **recidivano nel corso del tempo** e, a volte, possono progredire fino a divenire infiltranti. Tale fenomeno è noto come recidiva e progressione ed è più frequente nei tumori NMIBC ad alto rischio.

Tutti i tumori vescicali vengono trattati mediante resezione transuretrale. Nel caso in cui il tumore sia NMIBC e a basso rischio di recidiva e progressione (primo episodio, solitari, <3cm, basso grado, Ta, no CIS), la resezione transuretrale praticata può rappresentare non solo un modo per ottenere una diagnosi, bensì anche il trattamento chirurgico definitivo della lesione. Solamente per tumori con tutte queste caratteristiche, alla resezione deve far seguito una singola instillazione perioperatoria di itomicina per ridurre il rischio di recidiva di malattia. La resezione transuretrale per il trattamento dei tumori NMIBC di basso grado ma con alto rischio di recidiva (multipli, >3cm, già recidivanti), di solito, prosegue con instillazioni periodiche di **chemioterapia endovescicale (mitomicina, farmorubicina, epirubicina)**. Tali instillazioni **riducono le recidive fino al 40%, ma non sembrano avere alcun effetto sulla progressione tumorale** o il rischio di morte.

Nel caso dei **tumori NMIBC ad alto rischio** (tutti i T1 e tutti gli alto grado, CIS, Ta basso grado multipli, ricorrenti e >3cm), il trattamento adiuvante immunoterapico viene effettuato con instillazioni endovescicali di **BCG** (bacillo di Calmette-Guerin), che in questi casi diminuisce la percentuale di recidiva e progressione in malattia infiltrante.

Carcinoma vescicale muscolo-invasivo (MIBC)

All'incirca nel **30% dei casi la malattia esordisce con infiltrazione dello strato muscolare** o il superamento di quest'ultimo. In questi casi, **il rischio di malattia linfonodale e/o metastatica è molto elevato**, pertanto all'incirca la metà dei pazienti muore, indipendentemente dagli sforzi terapeutici, nel giro di 5 anni. Una volta confermata l'infiltrazione muscolare, **lo studio di estensione mediante TC addominopelvica** risulta imprescindibile per stabilire la strategia terapeutica migliore. In assenza di malattia metastatica, la **linfadenectomia pelvica estesa (otturatoria iliaca e presacrale)** e la **cistectomia radicale (cisto-prostato-vesciculectomia nell'uomo e cisto-istero-annessiectomia bilaterale nella donna)** e addirittura **uretrectomia**, nei casi con biopsia uretrale positiva per carcinoma uroteliale all'altezza dell'apice prostatico, costituiscono il trattamento standard della malattia. La cistectomia radicale deve essere seguita da chirurgia ricostruttiva che ristabilisca la continuità delle vie urinarie.

A tal fine, esistono **tecniche di derivazione come l'ureteroileocutaneostomia** (gli ureteri sono anastomizzati a un tratto di ileo che viene poi abboccato alla cute), **la ureterosigmoidostomia** (ormai abbandonata) **o l'ureterocutaneostomia** (gli ureteri sono anastomizzati direttamente alla cute in due punti distinti) **oppure strategie di sostituzione vescicale, come la costruzione di "serbatoi" ileo-colici cateterizzabili o di neovesciche ileali ortotopiche**. Sebbene la cistectomia costituisca la base del trattamento nel carcinoma vescicale muscolo-invasivo, la sua sopravvivenza globale a 5 anni è del 50%.

L'uso di chemioterapia neoadiuvante con regimi basati su cisplatino aumenta la sopravvivenza del 5-8% ed è raccomandato nei tumori T2-T4a cN0M0 prima del trattamento chirurgico (chemioterapia neoadiuvante).

Nei casi di coinvolgimento metastatico l'unico trattamento possibile è la chemioterapia sistemica basata su regimi di platino. La **cistectomia parziale** ha perso oggi la maggior parte delle sue indicazioni e resta praticamente riservata a casi selezionati.

Un'altra modalità terapeutica per casi selezionati sono le **strategie di preservazione vescicale, che comprendono resezione transuretrale della vescica in profondità associata a chemioterapia (regimi di cisplatino) e radioterapia esterna**, consentendo in questi casi alcuni miglioramenti nella qualità della vita di questi pazienti (trattamento trimodale).

10.2. Carcinoma uroteliale delle alte vie urinarie

Rappresentano all'incirca il 5% dei tumori uroteliali. Analogamente al tumore della vescica, il tabacco è il fattore di rischio più importante; influiscono gli stessi fattori di rischio, ai quali si sommano anche l'abuso di analgesici (paracetamolo, aspirina, fenacitina) e la nefropatia balcanica (acido aristocolico). L'esordio clinico di solito è costituito da un episodio di ematuria macroscopica monosintomatica (la più frequente) nel 75% dei pazienti. A volte si osserva dolore simile alla colica renale da ostruzione ureterale a causa della presenza di un coagulo o del tumore stesso o di frammenti di quest'ultimo.

La diagnosi si ottiene in modo simile al tumore della vescica. Si richiederà l'ecografia per valutare possibili dilatazioni o masse occupanti spazio a livello della pelvi renale e per escludere la presenza di litiasi o altri processi che possono verificarsi a tale livello. Attualmente l'esame diagnostico che presenta la maggiore precisione in questo tipo di tumore è l'uro-TC.

Un reperto piuttosto frequente consiste nell'esclusione della funzionalità renale secondaria ad ostruzione delle vie urinarie che determina idronefrosi e perdita della funzionalità renale a medio termine.

Altri esami da effettuare, in caso di dubbi sulla diagnosi, sono la pielografia retrograda (s'inietta mezzo di contrasto in modo ascendente per opacizzare la via escretrice, a seguito di cateterizzazione di un uretere mediante cistoscopia) o la visualizzazione diretta delle lesioni mediante ureterorenoscopia o nefroscopia. Inoltre è possibile ottenere citologie selettive mediante cateterizzazione degli ureteri ed esecuzione del lavaggio, nonché biopsie della lesione sospetta. In genere, il trattamento consiste nella **nefroureterectomia con asportazione del bottone vescicale perimeatale**, in quanto questi tumori presentano un elevato indice di recidiva. In casi selezionati [tumore singolo, di basso grado e di piccole dimensioni, nonché in tutti i casi imperativi (monorene)], è possibile optare

per la chirurgia conservativa con escissione del tumore per via endoscopica o con ureterectomia. La comparsa di urotelioma nelle alte vie urinarie rappresenta un fattore di rischio molto elevato di comparsa di altri tumori uroteliali, nella vescica (fino al 25%) o più raramente nelle vie urinarie controlaterali. Per questo motivo, è necessaria una rigorosa sorveglianza a lungo termine.

(Vedere le figure 10.4 e 10.5)

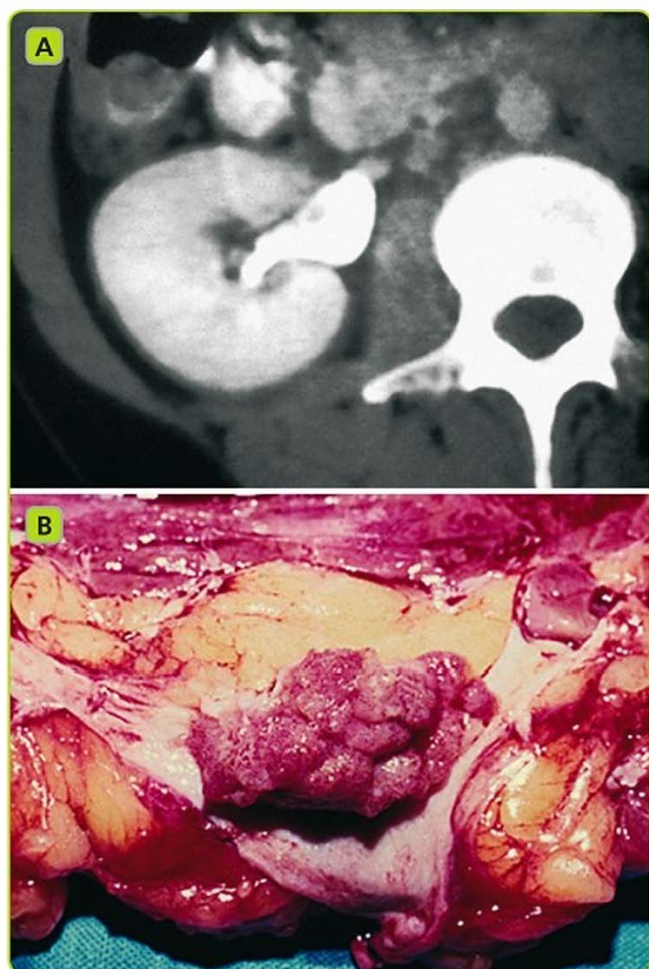



Figura 10.4: Carcinoma uroteliale a cellule transizionali con sede sulla pelvi renale. **A**. Immagine TC con una lesione esofitica di piccole dimensioni. **B**. Reperto di nefroureterectomia.

Figura 10.5: Reperto di nefroureterectomia con carcinoma uroteliale di alto grado che infiltra il parenchima renale e il grasso peripielico.

CAPITOLO 11 TUMORI RENALI

11.1. Adenocarcinoma renale

(SSM14, URO, 9; SSM14, URO, 10; SSM16, URO, 10)

Epidemiologia

Il tumore renale (TR) rappresenta il 2-3% di tutti i tumori. Negli ultimi decenni, la sua incidenza è aumentata in tutto il mondo (fatta eccezione per i Paesi scandinavi). È più frequente nei Paesi occidentali.

Il carcinoma a cellule renali (CCR) è la **lesione solida più frequente nel rene** e rappresenta all'incirca il 90% di tutti i tumori maligni del rene. Le metastasi renali di un tumore extrarenale sono rare e la loro origine più comune è rappresentata dai tumori più frequenti nella popolazione (polmone > mammella).

Prevale negli **uomini** (1,5:1) con un'incidenza massima nella fascia di età compresa tra 60 e 70 anni.

Eziologia

Fra i **fattori eziologici** prevalgono il tabagismo, l'obesità e l'ipertensione arteriosa. Anche gli antecedenti familiari di primo grado aumentano il rischio di TR.

Altri fattori di rischio sono l'insufficienza renale cronica, la **malattia cistica dell'adulto** e la malattia di **Von Hippel-Lindau** (associa carcinoma cistico renale, cisti pancreatiche, feocromocitoma ed emangioblastoma cerebellare e retinico).

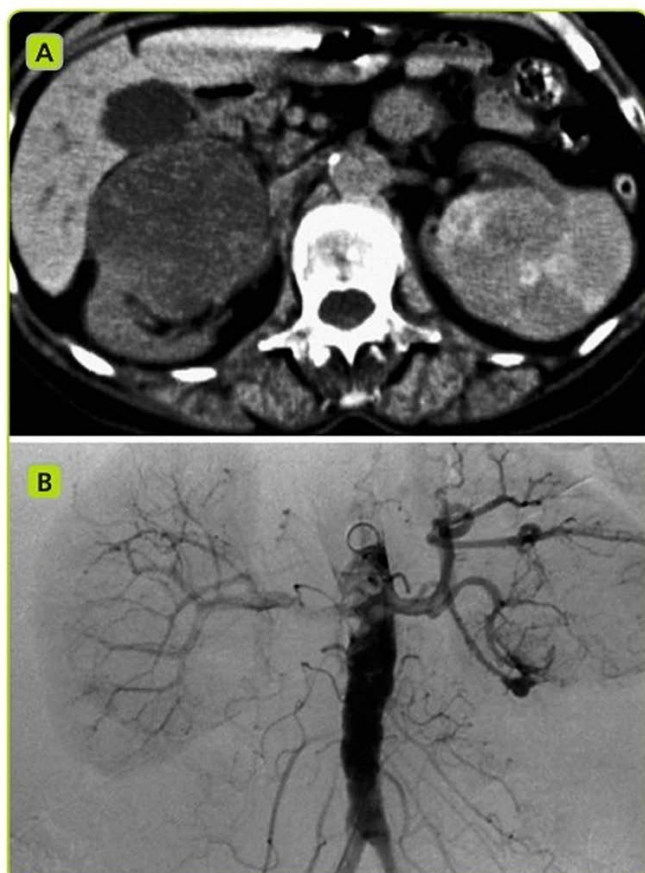



Figura 11.1: A. Carcinoma renale bilaterale sincrono in un paziente con malattia di Von Hippel-Lindau. B. L'arteriografia è utile nella pianificazione della strategia chirurgica da seguire.

Anatomia patologica

I tumori renali sono **adenocarcinomi** in oltre l'85% dei casi. Ne esistono quattro varianti:

- il carcinoma a cellule chiare, che è il più frequente (85%) e molto aggressivo;
- il tumore papillare, con una maggiore tendenza a essere bilaterale e all'aggregazione familiare (e presente in diverse sindromi ereditarie) (10-15%);
- il tipo cromofobo, che è quello con la prognosi migliore (5%);
- la variante dei dotti di Bellini, che è la forma più aggressiva, con una prognosi infausta (SSM16, S, 9) (<1%).

In tutti questi tumori esistono determinati fattori anatomopatologici che conferiscono una prognosi peggiore, come ad esempio un grado cellulare sfavorevole (grado di Furham), la presenza di necrosi tumorale e la presenza di differenziazione sarcomatoide.

Nella maggior parte dei casi sporadici, è presente una **mutazione nel cromosoma 3p**, dove ha sede il gene soppressore VHL, inattivato nei pazienti con malattia di Von Hippel-Lindau. (SSM15, G, 3)

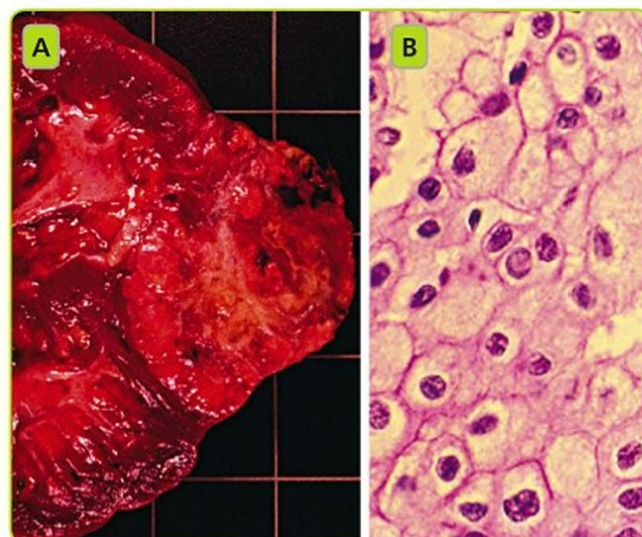



Figura 11.2: A. Carcinoma delle cellule renali in rene con duplicità ureterale. B. Istologicamente si tratta di un adenocarcinoma a cellule chiare, che gli conferisce un aspetto macroscopico giallastro caratteristico di questa neoplasia.

Segni clinici

Attualmente, oltre il 50% dei TR viene **rilevato in modo occasionale** (incidentalomi) in corso d'esami d'imaging effettuati per altri motivi.

La **triade classica** di dolore nella fossa renale, ematuria macroscopica e massa addominale palpabile è poco frequente attualmente (6-10%). Può essere associato all'ipertensione arteriosa o varicocele da compressione della vena gonadica destra.

Nel 30% dei pazienti con TR sintomatico, s'identificano sindromi paraneoplastiche: ipercalcemia, poliglobulia, anemia, incremento della VES o la **sindrome di Stauffer** (disfunzione epatica non metastatica, causata probabilmente da sostanze epatotossiche prodotte dal tumore).

Diagnosi

La diagnosi del TR, come detto, è solitamente **incidentale** e tipicamente avviene durante l'esecuzione di un'**ecografia (SSM18, G, 86)** che consente di differenziare le masse solide (che orientano verso il TR) dalle cisti (di aspetto regolare, anecogeno e con rinforzo posteriore).

> **Ricorda...**
> Le **cisti renali semplici** sono molto frequenti nella popolazione generale e richiedono solo il follow-up ecografico periodico, fatta eccezione per le complicazioni (sanguinamento, etc.)

L'esame diagnostico d'elezione per il TR è la **TC addominopelvica con mezzo di contrasto**, che non solo distingue le cisti dalle masse solide, ma nell'ambito delle masse solide consente di differenziare i TR e gli oncocitomi (indistinguibili tra loro) dagli altri tumori benigni.

La **RMN** può essere utile nei casi in cui si sospetti la presenza di **trombo nella vena cava.**

In caso di diagnosi all'esame TC di una massa renale solida e suggestiva di TR, si procede direttamente alla sua exeresi mediante **nefrectomia radicale o approccio chirurgico conservativo** (nephron-sparing surgery) qualora sia possibile risparmiare una quota di parenchima renale residuo. Questa non è preceduta da biopsie visto l'alto rischio di falsi negativi e l'alta specificità degli esami d'imaging. Una biopsia risulta invece indicata qualora si opti per un trattamento di tipo ablativo (crioterapia o radioablazione) o in caso di trattamento sistemico senza pregressa chirurgia.

Stadiazione TNM e prognosi

La maggior parte delle metastasi si presenta a livello linfonodale, polmonare, surrenale, renale controlaterale, epatico e osseo.

A tal fine, per la **stadiazione** si effettua TC addominopelvica, TC torace e, in caso di dolore o sintomi compatibili con metastasi ossee, radiografie ossee selettive o scintigrafia ossea.

I tumori confinati al rene (T1-T2) presentano una prognosi molto favorevole (sopravvivenza dell'80-90%). I tumori che superano la capsula renale (T3) hanno una prognosi intermedia, mentre i tumori con metastasi linfonodali (N1) o a distanza (M1) hanno una prognosi peggiore (sopravvivenza del 10-20%).

L'adenocarcinoma renale richiede **lunghi periodi di follow-up** in quanto sono state descritte metastasi o recidive tardive anche a distanza di 10 anni dall'intervento chirurgico.

Trattamento

Malattia non metastatica

Il trattamento delle masse confinate al rene o al grasso circostante (vale a dire le lesioni non metastatiche) consiste nella **nefrectomia radicale con intento curativo**, di solito mediante laparoscopia. Tale procedura implica l'exeresi del rene e del tessuto adiposo perirenale compreso all'interno della fascia di Gerota. In caso di trombosi della cava, può essere necessaria la nefrectomia con controllo della vena cava e dell'atrio destro mediante circolazione extracorporea.

Non è necessario effettuare sistematicamente la linfoadenectomia retroperitoneale in ragione dell'anarchico coinvolgimento dei linfonodi in questa neoplasia.

La **chirurgia conservativa renale** (nefrectomia parziale, nefrectomia polare, tumorectomia) è sempre preferibile alla nefrectomia radicale, qualora tecnicamente possibile, nei casi di tumore <7cm.

Vi sono casi imperativi quali:

- pazienti monorene;
- TR bilaterale;
- previsione d'insufficienza renale in caso di asportazione del rene interessato (malattie renali, etc.).

Nei pazienti con tumori piccoli (<3 cm) e con speranza di vita limitata o importante comorbilità, si può optare per l'**osservazione** con sorveglianza periodica, dato lo scarso ritmo di crescita di questi tumori e il basso rischio di metastasi. Anche in questi casi è possibile effettuare trattamenti non invasivi (come la radiofrequenza percutanea o la crioterapia).

Malattia metastatica

I progressi nella biologia molecolare hanno consentito lo sviluppo di nuove terapie per il trattamento del TR metastatico. Nella variante a cellule chiare, lo sviluppo di farmaci **antiangiogenici** ha rappresentato una rivoluzione terapeutica. Tali farmaci cercano d'inibire gli effetti della soppressione del gene VHL in tali tumori: accumulo di fattori induttori dell'ipossia e sovraespressione del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (vascular endothelial growth factor, VEGF) e del fattore di crescita derivato dalle piastrine (platelet-derived growth factor, PDGF), che promuovono la formazione di nuovi vasi tumorali e contribuiscono alla progressione della malattia.

Gli inibitori dell'angiogenesi attualmente utilizzati sono:

- **Inibitori della tirosin-chinasi**
  Sunitinib, sorafenib, pazopanib e axitinib.
- **Anticorpi monoclonali contro VEGF**
  Bevacizumab, nivolumab, ipilimumab.
- **Inibitori di bersaglio della rapamicina nei mammiferi** (mammalian target of rapamycin, mTOR)
  Temsirolimus ed everolimus.

Nei pazienti con buono stato generale, il trattamento si basa sulla **nefrectomia citoriduttiva**, per ridurre la carica tumorale, e sulla somministrazione di farmaci **antiangiogenici**. Nei casi di metastasi unica, è possibile considerare il trattamento chirurgico.

Nei pazienti con stato funzionale compromesso, è possibile evitare la nefrectomia e trattare solo con inibitori dell'angiogenesi (temsirolimus).

> **Ricorda...**
> Il TR è **resistente alla RT e alla CT** (non si utilizzano).
> Per questo motivo, in caso di metastasi generalmente si ricorre all'immunoterapia, che attualmente è stata sostituita dagli **antiangiogenici** per la loro maggiore efficacia, migliore tolleranza e posologia più comoda (via orale)

11.2. Tumori renali con comportamento benigno

Angiomiolipoma

Tumore composto da tessuto adiposo maturo, muscolatura liscia e vasi dalle pareti ampie. Nel 50% dei casi è associato a **sclerosi tuberosa** o **malattia di Pringle-Bourneville** (ritardo mentale, epilessia, adenomi sebacei e angiomiolipomi multipli), mentre l'altro 50% è costituito dalle forme sporadiche della malattia.

Nel contesto della sclerosi tuberosa di solito è asintomatico, multiplo, bilaterale e di piccole dimensioni. Nei casi sporadici, invece, è generalmente sintomatico, solitario e di grandi dimensioni. Il sintomo più frequente, nelle forme sintomatiche, è il dolore lombare. Può esordire come un'emorragia retroperitoneale (**sindrome di Wünderlich**). Negli angiomiolipomi asintomatici, in genere inferiori a 4 cm, è indicato solo il follow-up mediante ecografia. I sintomi (dolore o emorragia) sono più frequenti nei tumori di dimensioni superiori a 4 cm e, in questi casi, si opta per l'embolizzazione selettiva o la chirurgia conservativa in quelli più piccoli oppure la chirurgia radicale in quelli più grandi. In gravidanza aumenta il rischio di rottura.

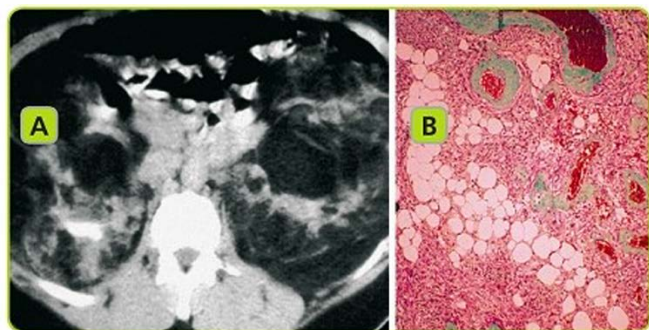



Figura 11.3: Angiomiolipoma renale. A. Massa tumorale renale bilaterale di grandi dimensioni in una paziente colpita da sclerosi tuberosa. B. Microscopicamente è composto da quantità variabili di grasso maturo, muscolatura liscia e vasi a parete spessa.

Oncocitoma

Tumore ben circoscritto e incapsulato. Sono considerati benigni sebbene siano stati descritti casi di evoluzione maligna. Alla TC e all'esame bioptico non mostra differenze con l'adenocarcinoma. Tipicamente, con l'arteriografia si ha l'immagine **a ruota di carro, dovuta al caratteristico pattern di vascolarizzazione**. Data la difficoltà nel differenziarlo dai tumori maligni, il trattamento è la nefrectomia parziale o radicale.

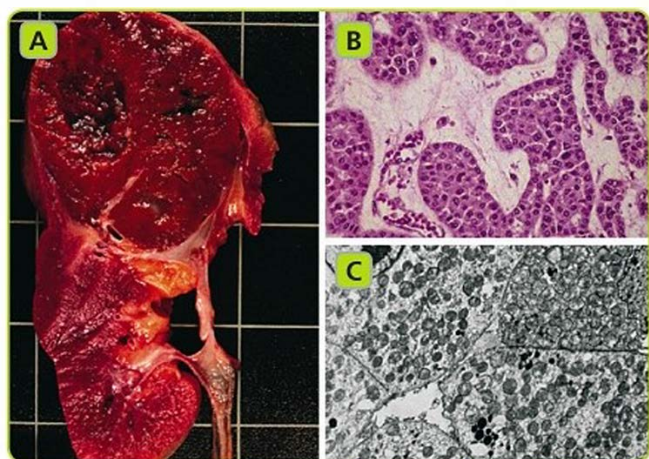



Figura 11.4: Oncocitoma renale. A. Tumore di colore tra magenta e marrone con focolai emorragici senza necrosi. B. Formato da cellule disposte a isolotti circondati da tessuto connettivo lasso edematoso. C. Al microscopio elettronico il citoplasma di queste cellule mostra abbondanti mitocondri.

11.3. Cisti renali

(SSM14, URO, 8; SSM15, URO, 10)

Classificazione delle cisti renali

La più nota classificazione delle cisti renali è stata proposta da Bosniak nel 1986 (poi rivista nel 2003), ed è riconosciuta come utile strumento di diagnosi, valutazione e gestione delle lesioni cistiche del rene. La classificazione si basa su criteri morfologici individuabili alla TC con mdc

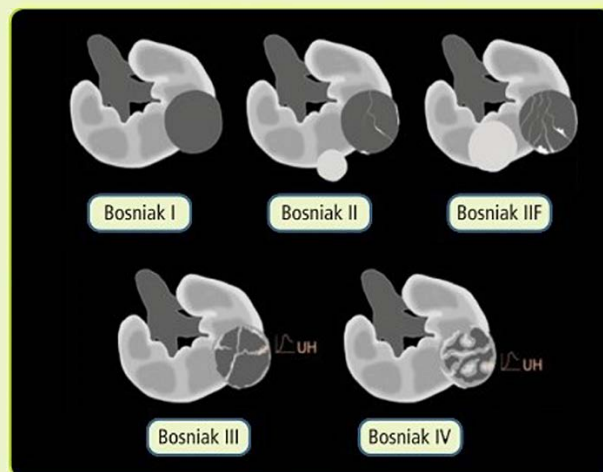



Figura 11.5: Classificazione di Bosniak.

Bosniak I

Cisti semplice, benigna, con pareti sottili, che non contiene setti, calcificazioni o componenti solide. Ha la stessa densità dell'acqua e non assume mezzo di contrasto. Queste sono le cisti più comuni e, in assenza di sintomi, non richiedono trattamento

Bosniak II

Cisti benigna che può contenere alcuni sottili setti; fini calcificazioni possono essere presenti nei setti o nelle pareti; il contenuto può essere più denso dell'acqua, ma non deve esserci impregnazione di mezzo di contrasto. Le cisti iperdense di solito contengono sangue coagulato o materiale proteinaceo. Anche questa categoria di cisti non richiede trattamento né controlli nel tempo

Bosniak IIF

Le caratteristiche sono le stesse della categoria II, ma i setti possono essere maggiori in numero, può essere presente un minimo ispessimento o una minima assunzione di mezzo di contrasto dei setti o delle pareti; può essere presente una calcificazione, anche nodulare o spessa, ma senza assunzione di mezzo di contrasto. Inoltre, la categoria comprende le cisti >3 cm, totalmente intrarenali, con contenuto a bassa densità (simile all'acqua). Queste cisti sono raramente di natura maligna (5-10%) e necessitano di controlli seriati nel tempo

Bosniak III

Lesioni cistiche indeterminate che hanno pareti o setti spessi, che assumono mezzo di contrasto.
In assenza di un fattore mitigante, come un pregresso trauma o infezione, l'esplorativa chirurgica è di solito indicata in pazienti con buona aspettativa di vita. Circa il 50% di queste lesioni sono maligne, le restanti sono cisti benigne multiloculate, emorragiche o densamente calcificate

Bosniak IV

Lesioni cistiche chiaramente maligne che contengono aree solide che assumono mezzo di contrasto.
Tutte queste lesioni, quando non controindicato, richiedono l'asportazione chirugica

Tratto da *Eknoyan G., A Clinical View of Simple and Complex Renal Cysts. J Am Soc Nephrol. 2009 Sep; 20(9):1874-6.*
European Association of Urology Guidelines, 2013 (www.uroweb.org)

CAPITOLO 12 TUMORI DEL TESTICOLO

12.1. Classificazione (SSM15, URO, 4)

- **Tumori delle cellule germinali**
  - Seminoma
    Classico, anaplastico, spermatocitico.
  - Non seminoma
    Coriocarcinoma, carcinoma embrionale, tumore del seno endodermico (o tumore del sacco vitellino), teratoma.
  - Forme miste
    Più di una variante istologica.
- **Tumori delle cellule non germinali**
  Cellule di Leydig, cellule di Sertoli, gonadoblastoma.
- **Tumori secondari**
  Metastasi, infiltrazione leucemica o linfomatosa.

La trattazione maggiore riguarderà i tumori delle cellule germinali che costituiscono il 90% della patologia tumorale testicolare; gli altri due gruppi saranno trattati brevemente alla fine del capitolo.

12.2. Tumori delle cellule germinali

Epidemiologia

Rappresentano il tumore solido più frequente negli uomini di età compresa tra 15 e 35 anni. Sono tumori poco frequenti che corrispondono all'1-2% di tutte le neoplasie. La loro tendenza alla bilateralità è poco comune (2%). La variante istologica più frequente corrisponde al seminoma e, fra questi, alla variante classica. Tipicamente, il coinvolgimento tumorale del testicolo nei soggetti di età superiore a 50 anni fa sospettare il linfoma come prima possibilità.

Eziologia

I fattori implicati nel suo sviluppo sono poco noti e quelli più accettati sono: familiarità e S. di Klinefelter, atrofia testicolare, HIV, microcalcificazioni testicolari e soprattutto il criptorchidismo. I testicoli non scesi presentano un rischio relativo di tumore del testicolo di 3-14 volte superiore rispetto alla popolazione generale. Nei bambini con testicoli non scesi prima dei 2 anni è indicato l'intervento chirurgico per riportare il testicolo nella posizione corretta e fissarlo. Negli adolescenti è indicata l'exeresi per il basso potenziale ormonale. Anche il testicolo non criptorchide presenta un rischio maggiore di degenerazione maligna.

Varianti istologiche

Seminoma

Si tratta del tumore del testicolo più frequente. Ne esistono di tre tipi: classico (il più frequente), anaplastico (più aggressivo) e spermatocitico (soggetti di età superiore a 50 anni e poco aggressivo).

(Vedere la figura 12.1)

Coriocarcinoma

È poco frequente. È raro in forma pura, più frequentemente è associato ad altri istotipi. Ha la capacità di sviluppare in forma precoce metastasi per via ematogena (senza precedente coinvolgimento linfatico). È quello con la prognosi peggiore.

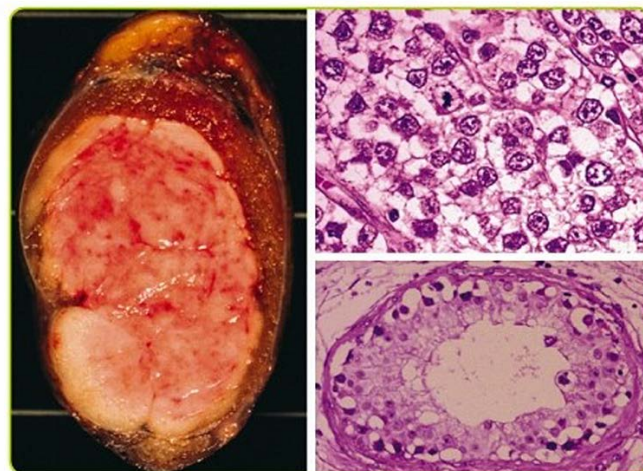



Figura 12.1: Seminoma.

Carcinoma embrionale

Generalmente compare in una fascia di età compresa tra 25 e 35 anni. È caratterizzato da una rapida crescita assumendo la forma di una massa. La sua disseminazione avviene per via linfatica ed ematogena in organi distanti (polmoni, fegato). Oltre il 60% dei pazienti presenta metastasi nel momento della diagnosi.

Tumore del seno endodermico (sacco vitellino)

È la forma più frequente in età infantile. Nell'adulto si presenta generalmente in forme miste. È tipica la presenza dei corpi di Schiller-Duval visibili alla microscopia ottica.

Teratoma

Presenta cellule che hanno origine da più strati germinali. Ha una scarsa tendenza allo sviluppo di metastasi e di solito è associato ad altri tumori. È importante la sua tendenza alla recidiva a seguito di orchiectomia.

Tumori misti

Sono molto frequenti e derivano dall'associazione di due o più tumori. Possono presentare marcatori tumorali inattesi. Il più frequente è il teratocarcinoma.

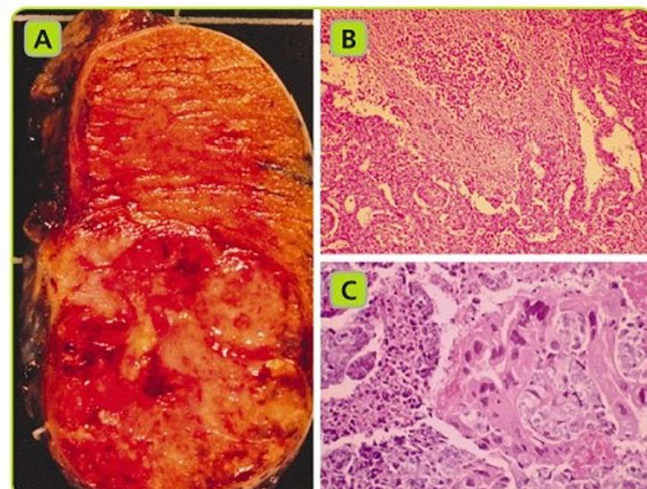



Figura 12.2: Tumore del testicolo misto a cellule germinali con prevalenza della componente non seminomatosa. A. Aspetto macroscopico. B e C. Aspetto microscopico.

Ricorda...

I tumori costituiti da **una parola** (coriocarcinoma e seminoma) non aumentano l'alfafetoproteina (costituita da due parole), mentre i tumori di **due parole** (carcinoma embrionale e tumore del seno endodermico) aumentano tutti e **due i** marcatori: alfafetoproteina e βHCG

	PERCENTUALE	ETÀ	CARATTERISTICHE
SEMINOMA CLASSICO	40%	30-40 a	Uniforme
SEMINOMA SPERMATOCITICO		>50 a	Variante rara Buona evoluzione Metastasi rare
SEMINOMA ANAPLASTICO			Simile classico maggiore indice mitotico Prognosi simile
CARCINOMA EMBRIONALE	20-25%	25-35 a	Emorragia Necrosi Cellule indifferenziate
TERATOMA	5-10%	25-35 a	Tessuto maturo Aspetto cribroso
TUMORE DEL SENO ENDODERMICO	1-2%	Infanzia	Variabile Corpi di Schiller-Duval
CORIOCARCINOMA	1%	20-30 a	Emorragia Necrosi frequente Piccole dimensioni Prognosi infausta
MISTI	25-30%	15-35 a	Caratteristiche combinate

Tabella 12.1: Tumori germinali del testicolo.

Segni clinici

Tipicamente, il tumore del testicolo si manifesta come una massa solida indolore riconosciuta generalmente mediante autopalpazione dopo un trauma (sebbene non abbia alcuna relazione con esso). Il dolore è presente nel 20% dei casi e si associa a emorragie intratumorali, che però non influiscono sulla prognosi della malattia. Nel 7% dei casi si associa ginecomastia.

Diagnosi

Ecografia scrotale (SSM19, G, 105)

In presenza di una massa testicolare confermata all'esame obiettivo, è necessario eseguire un'ecografia scrotale per escludere la presenza di un tumore del testicolo. Questa tecnica consente di distinguere masse intratesticolari da quelle extratesticolari, nonché di valutare la natura della lesione (solida, cistica, mista) e le sue caratteristiche (ipo o iperecogena). La presenza di una lesione solida intratesticolare deve orientare fortemente il clinico verso una diagnosi di neoplasia testicolare. L'ecografia presenta una sensibilità del 100%. Va effettuata anche in pazienti con aumento dell'alfafetoproteina e HCG con o senza problemi di fertilità.

Marcatori tumorali

Proteine di elevata sensibilità e relativa specificità rilevate nel siero mediante RIA: alfafetoproteina, βHCG e LDH.

- **Alfafetoproteina**
  Raramente aumenta nel coriocarcinoma e nel seminoma puro. Ha una vita media di 7 giorni.
- **βHCG**
  Aumenta nei coriocarcinomi e talvolta nei seminomi puri. Può incrementare in qualsiasi tumore non seminomatoso. Ha una vita media di 36 ore. Può risultare aumentata in altri tumori: intestino, polmone, mammella e nei fumatori di marijuana.
- **LDH**
  Può incrementare in qualsiasi variante istologica ed è in relazione con il grado di distruzione cellulare associata al tumore.

La loro misurazione prima dell'intervento chirurgico è obbligatoria, nonostante l'elevato dubbio diagnostico all'ecografia e all'esame obiettivo e deve essere ripetuta anche dopo 5/7 giorni dall'intervento chirurgico. La loro utilità riguarda: diagnosi del tumore del testicolo, stadio clinico e valore prognostico, monitoraggio della risposta al trattamento e follow-up.

MARCATORE	VITA MEDIA	CARATTERISTICHE
Alfafetoproteina	5-7 giorni	Tumori non seminomatosi Raramente, e in seminoma coriocarcinoma puro
BetaHCG	18-36 ore	Seminomatosi e non seminomatosi
Lattato deidrogenasi (LDH)		Aspecifica Indica malattia avanzata

Tabella 12.2: Principali marcatori tumorali nel tumore del testicolo.

Studio di estensione

Destinato a valutare il coinvolgimento a distanza del tumore, l'esame più utilizzato è la TC toraco-addomino-pelvica. Il coinvolgimento metastatico più frequente è a livello dei linfonodi retroperitoneali (in particolare, i linfonodi pre e para-aortici (SSM15, C, 21)), seguito dalla disseminazione ematogena al polmone, fegato e cervello.

(Vedere la tabella 12.3 alla pagina successiva)

Trattamento

È multimodale. La prima strategia consiste nell'esecuzione di orchi-funicolectomia per via inguinale. In caso di sospetto ecografico è indicata l'exeresi del testicolo. Non è indicata l'esecuzione di aspirazione con ago sottile (fine-needle citology, FNC), biopsie o esplorazioni transrettali per il rischio di causare disseminazione linfonodale atipica (linfonodi inguinali e pelvici).

STADIO	DEFINIZIONE
I	Confinato al testicolo
IIa	Adenopatie retroperitoneali <2 cm
IIb	Adenopatie retroperitoneali 2-5 cm
IIC	Adenopatie retroperitoneali >5 cm
III	Metastasi a distanza

Tabella 12.3: Stadiazione del tumore del testicolo.

Figura 12.3: Orchiectomia praticata per via inguinale per il tumore del testicolo.

Figura 12.4: Coinvolgimento retroperitoneale massivo in tumore germinale non seminomatoso che richiede trattamento con chemioterapia sistemica.

Una volta effettuata l'analisi istopatologica del tessuto e lo studio di estensione si valuta la necessità del trattamento complementare.

La chemioterapia si basa sul regime BEP (bleomicina, etoposide, platino). Nei casi di persistenza di marcatori elevati dopo chemioterapia è possibile effettuare una seconda linea di chemioterapia basata di nuovo sul platino.

I pazienti che si sottoporranno a chemio o radioterapia devono essere informati della possibilità di criopreservazione del liquido seminale per il rischio di sterilità associato ai trattamenti.

La presenza di masse retroperitoneali post-chemioterapia con marcatori tumorali negativi può corrispondere a necrosi/fibrosi (50%), teratoma maturo (35%) o tumore vitale (15%). Nei casi di tumori non seminomatosi l'asportazione chirurgica è obbligatoria, mentre nei seminomi è riservata a quelli che misurano più di 3 cm e presentano captazione positiva alla PET-TC. Nei casi in cui venga posta diagnosi di tumore nell'exeresi chirurgica è necessario un nuovo ciclo di chemioterapia.

SEMINOMA		
STADIO	**TRATTAMENTO COMPLEMENTARE**	**TIPO DI TRATTAMENTO**
I	Tumore >4 cm, invasione rete testis	CT o RT
IIa e IIb	Sempre	CT o RT
IIC e III	Sempre	CT
NON SEMINOMA		
STADIO	**TRATTAMENTO COMPLEMENTARE**	**TIPO DI TRATTAMENTO**
I	Tumore >50% carcinoma embrionale, invasione linfovascolare	CT
IIa e IIb	Sempre	CT
IIC e III	Sempre	CT

Tabella 12.4: Trattamento del tumore del testicolo.

12.3. Tumori non germinali

Rappresentano il 10% del totale. Non hanno un rapporto con il criptorchidismo. Le manifestazioni cliniche corrispondono a massa testicolare e, talvolta, virilizzazione e ginecomastia. Il trattamento mediante orchiectomia inguinale, di solito, è sufficiente per la sua scarsa tendenza all'evoluzione maligna. L'eccezione corrisponde al gonadoblastoma, che è un tumore molto aggressivo con un'elevata tendenza alla bilateralità che compare nei casi di disgenesia gonadica. Le due entità principali sono il tumore a cellule di Leydig e il tumore a cellule del Sertoli.

Sono più comuni nella III-VI decade negli adulti e nei bambini di età compresa tra tre e nove anni. I classici marcatori tumorali in queste entità sono negativi e si presentano ecograficamente come lesioni ben definite, piccole, ipoecogene con ipervascolarizzazione. **(SSM20, G, 103)**

12.4. Metastasi e coinvolgimento secondario

Rappresentano il 2% di tutti i tumori testicolari. In caso di tumore al testicolo in un paziente di età superiore a 50 anni è necessario escludere che si tratti di un linfoma. Il trattamento dei linfomi e delle leucemie è la chemioterapia dopo orchiectomia.

CAPITOLO 13 ASPETTI CHIRURGICI DEL TRAPIANTO RENALE

13.1. Considerazioni tecniche

Il trapianto può essere ottenuto mediante asportazione multiorgano o solo renale, che sarà conservato a freddo fino al suo impianto. Il donatore può essere vivente o cadavere. Nel primo caso si tratta quasi sempre di un familiare del ricevente che sceglie di donare uno dei due reni; mentre nel secondo caso l'organo può provenire da un donatore a cuore battente o da un soggetto a cuore fermo i cui organi vengono mantenuti vitali tramite circolazione extracorporea. Il matching tra donatore e ricevente avviene sulla base della istocompatibilità HLA testata in laboratorio tra il siero dei due soggetti. Al fine di ridurre il rigetto iperacuto è inoltre raccomandata l'esecuzione del cross-matching linfocitario. Anche il sistema AB0 è un prerequisito per la sopravvivenza dell'organo trapiantato sebbene siano stati eseguiti trapianti in pazienti AB0 incompatibili. Il trapianto renale può essere realizzato con tecnica open, laparoscopica o robot assistita.

Il rene viene impiantato in una delle fosse iliache senza nefrectomia dei reni nativi, in sede extraperitoneale. Più frequentemente è la fossa iliaca destra quella che ospita il rene trapiantato in quanto l'esposizione dei vasi iliaci è, per ragioni anatomiche, più agevole in questa sede.

Viene effettuata un'anastomosi terminolaterale dall'arteria e dalla vena renale all'arteria e alla vena iliaca esterna (ma è possibile effettuare l'anastomosi in altri vasi) e un impianto dall'uretere alla vescica. Si lascia il drenaggio nel letto chirurgico e il catetere vescicale.

Il controllo post-operatorio viene effettuato mediante la rigorosa misurazione della diuresi, determinazioni periodiche di creatinina ed ematocrito, controllo vascolare mediante ecografia doppler nelle prime 48 ore.

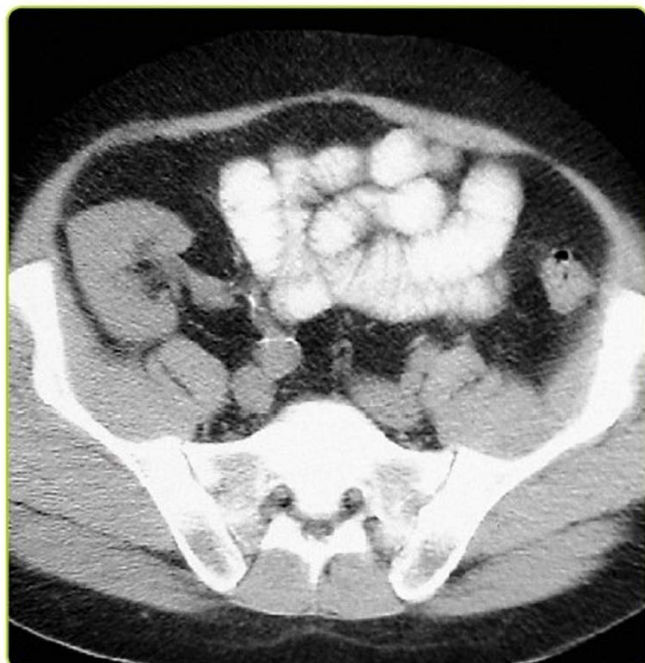



Figura 13.1: Rene trapiantato in fossa iliaca destra.

13.2. Complicanze chirurgiche

La percentuale globale delle complicanze oscilla tra l'1% e il 25%. Non esistono variabili che consentano di prevedere complicanze nel donatore e nel ricevente. I pazienti con complicanze chirurgiche presentano la percentuale di sopravvivenza peggiore del trapianto rispetto a quelli che non presentano complicanze.

Complicanze vascolari (6-30%)

- **Stenosi dell'arteria renale**
  È la complicanza più frequente (1-23%). Si verifica in modo tardivo ed è caratterizzata dalla presenza di deterioramento della funzionalità renale e ipertensione arteriosa refrattaria. La sua diagnosi viene effettuata mediante angiografia, angioTC o ecografia doppler. Il trattamento si basa sull'angioplastica o chirurgia nei casi refrattari.
- **Trombosi dell'arteria renale**
  Si tratta della complicanza meno frequente ed è caratterizzata da segni d'infarto renale come dolore nell'area del trapianto, incremento della LDH e assenza di flusso con evidenza di trombosi arteriosa all'ecografia doppler. Il trattamento è la fibrinolisi.
- **Trombosi della vena renale**
  Disfunzione del trapianto con assenza di flusso venoso e incremento della dimensione del rene all'ecografia. Si tratta di un fattore infausto per la sopravvivenza del trapianto che evolve nella maggior parte dei casi in modo sfavorevole.
- **Emorragia post-operatoria**
  Complicanza immediata post-operatoria (0,2-25%) caratterizzata da segni di shock ipovolemico (tachicardia, pallore mucocutaneo, ipotensione arteriosa) con incremento del drenaggio di aspetto ematico. La diagnosi di conferma si basa sulla TC addominopelvica e il trattamento è chirurgico.

Complicanze urologiche

- **Stenosi dell'anastomosi ureterovescicale**
  Può essere precoce (entro 6 mesi dovuta a tecnica chirurgica) o differita (dopo i 6 mesi dovuta a fibrosi, infezioni, etc.). Si manifesta con deterioramento della funzionalità renale con dilatazione delle vie urinarie all'ecografia. Il trattamento consiste nella derivazione urinaria mediante nefrostomia percutanea e risoluzione prima endoscopica e, se persistente, chirurgica. Nei casi di stenosi precoci è possibile optare per la chirurgia immediata.
- **Fistola ureterale**
  Di solito, è causata da problemi nell'anastomosi o ischemia ureterale. La diagnosi di sospetto si basa sulla fuoriuscita di urina dal drenaggio o dalla ferita chirurgica. La diagnosi di localizzazione è l'uro-TC e il trattamento è la derivazione urinaria mediante nefrostomia o posizionamento di stent ureterale JJ e riparazione chirurgica successiva. Nel caso di fistole precoci, il trattamento chirurgico è la prima opzione.
- **Altre**
  Litiasi, reflusso vescico-ureterale e febbre urosettica secondaria a reflusso vescico-ureterale.

Raccolte

- **Ematoma perirenale**
  Il solo trattamento necessario è il trattamento mediante evacuazione chirurgica nei casi di ripercussione emodinamica. Il resto del trattamento consiste nell'osservazione, terapia antibiotica, analgesia e riposo.
- **Linfocele**
  Eccessivo drenaggio linfatico dal drenaggio chirurgico o dalla ferita. È dovuto a una dissezione linfatica estesa durante l'intervento chirurgico. Il trattamento è necessario solo in caso di ripercussioni cliniche e viene effettuato mediante approccio radiologico percutaneo o chirurgia nei casi refrattari.

Parietali: infezione della ferita chirurgica, eventrazione

In genere si ritiene che le complicanze chirurgiche precoci, la chirurgia immediata e la trombosi venosa abbiano un grande impatto negativo sulla sopravvivenza del trapianto e nella maggior parte dei casi si raccomanda la gestione conservativa delle complicanze post-trapianto.

TIPI DI RIGETTO
Iperacuto (a poche ore dall'intervento): dovuto alla presenza di anticorpi preformati presenti nel ricevente
Acuto cellulare (il più comune a partire dal 5° giorno): dovuto all'attività dei linf T
Acuto umorale: dovuto alla formazione di nuovi anticorpi
Cronico: si verifica a distanza di anni. È multifattoriale

Tabella 13.1: Tipi di rigetto.

CAPITOLO 14 TRAUMA GENITOURINARIO

14.1. Trauma renale

Si tratta del trauma più frequente nel paziente urologico (1-5% di tutti i traumi ed è più frequente nei giovani di sesso maschile): è chiuso nel 90% dei casi e penetrante nel restante 10%.

Processo di formazione

- **Chiuso**
  - Urto diretto
    Lesioni da schiacciamento, impatto diretto su fossa renale.
  - Decelerazione improvvisa
    Allungamento del peduncolo vascolare, lacerazione dell'intima vascolare, rottura del polo inferiore da urto con la cresta iliaca.
- **Penetrante**
  Lesioni da arma bianca o da fuoco; presentano lesioni associate di altri organi nell'80% dei casi.

Classificazione delle lesioni

- **Grado I**
  Contusione o ematoma sottocapsulare non espansivo.
- **Grado II**
  Ematoma perirenale non espansivo o lacerazione corticale inferiore a 1 cm senza stravaso di urina.
- **Grado III**
  Lacerazione corticale parenchimatosa superiore a 1 cm senza stravaso di urina.
- **Grado IV**
  Lacerazione del parenchima renale che si estende attraverso corteccia, midollare e sistema collettore, che di solito sono associati a stravaso dell'urina. Lesioni del peduncolo vascolare (arteria o vena).
- **Grado V**
  Avulsione del peduncolo vascolare o frantumazione del rene.

Manifestazione clinica e diagnosi

L'ematuria è la manifestazione principale, è presente nell'80% dei pazienti ed è spesso associata a contrattura parietale lombare, massa dolorosa al fianco e shock ipovolemico. Il grado di ematuria non è correlato alla gravità del trauma (l'avulsione del peduncolo renale non causa necessariamente ematuria).

L'esame diagnostico più efficace è la TC con mezzo di contrasto, sebbene possano essere utili anche altre tecniche come l'urografia endovenosa o l'ecografia.

Trattamento

- **Conservativo**
  Riposo assoluto, monitoraggio dei parametri vitali, analgesici, antibiotici e cateterismo vescicale. Indicato nei traumi chiusi di grado I-IV. Talvolta anche il grado V può giovarsi di un trattamento conservativo. La condizione imprescindibile per un trattamento conservativo è la stabilità emodinamica.
- **Chirurgia**
  Nefrectomia parziale/totale con controllo vascolare precoce: indicata nei traumi chiusi di grado V, pazienti con instabilità emodinamica e traumi penetranti. L'angioembolizzazione viene utilizzata in caso di franco stravaso del contrasto, fistole arterovenose e pseudoaneurismi. Questa tecnica risparmia dalla nefrectomia.

14.2. Trauma ureterale

Complicanze

- **Precoci** (si intendono fino a 30 giorni)
  Emorragia e fistola urinaria.
- **Tardive**
  Ipertensione arteriosa. Si stabilisce per compressione sul fascio vascolare: nelle forme precoci da ematoma, in quelle tardive da retrazione fibrosa.

Processo di formazione

- **Chiuso**
  Iperestensione della colonna e decelerazione improvvisa: tipico dei bambini.
- **Penetrante**
  Il più frequente, da arma bianca o da fuoco.
- **Iatrogeno** (75% di tutte le lesioni)
  Con coinvolgimento più frequente del terzo inferiore (90%). Tipico della chirurgia ginecologica (70%), urologica e delle colectomie.

Manifestazione clinica e diagnosi

Nel 90% dei casi sono presenti lesioni associate, l'ematuria compare nel 50% dei casi e può essere associata a dolore lombare, massa sul fianco, tensione lombare. L'assenza di ematuria non esclude la lesione. La gravità dell'ematuria non è correlata a quella della lesione (la rottura completa del giunto pieloureterale non causerà ematuria).

La diagnosi si ottiene mediante Uro-TC o urografia endovenosa.

Trattamento

Nei casi in cui la diagnosi avviene in sede intraoperatoria, il trattamento consiste nella riparazione chirurgica previo inserimento di un catetere ureterale a doppio J. Nei casi di diagnosi differita oppure a causa di agenti esterni, la tendenza comune è l'inserimento di una nefrostomia percutanea per derivare l'urina ed effettuare la riparazione differita della lesione ureterale.

In ogni caso, la presenza di urinoma e febbre implica il drenaggio associato a copertura antibiotica.

14.3. Trauma vescicale

Manifestazione clinica e diagnosi

È caratteristica la triade ematuria, anuria e distensione addominale ed è necessaria la valutazione delle possibili lesioni associate soprattutto nei traumi penetranti.

Per la diagnosi è fondamentale il sospetto clinico, associato a uretrocistografia retrograda o cisto-TC.

Trattamento

- **Conservativo**
  Catetere vescicale, terapia antibiotica, analgesici e riposo. Indicato nelle rotture vescicali extraperitoneali da traumi chiusi.
- **Chirurgia**
  Indicata nei traumi penetranti e rotture vescicali intraperitoneali.

14.4. Trauma uretrale

Classificazione

- **Uretra posteriore**
  Generalmente associata a fratture pubiche. Un'altra causa frequente è la cateterizzazione (causa iatrogena).
- **Uretra anteriore**
  Frequente nelle cadute a cavalcioni; è caratterizzata da un ematoma ad ali di farfalla nella regione perineoscrotale.

Manifestazione clinica e diagnosi

Oltre alle manifestazioni tipiche di ciascuna sezione, è frequente l'anuria con uretrorragia (sangue nel meato); la diagnosi si ottiene mediante l'uretrografia retrograda.

Trattamento

Nei traumi uretrali è da proscrivere il posizionamento di catetere vescicale per il rischio di aggravare la lesione (rischio di ulteriore disallineamento dell'uretra). Si provvederà pertanto a drenare le urine mediante il posizionamento di un catetere sovrapubico (posizionato in vescica mediante puntura sovrapubica). In un secondo tempo (3-6 mesi dopo il trauma) si valuterà di nuovo la lesione uretrale mediante uretrografia e uretroscopia per stabilire un trattamento chirurgico definitivo in funzione della lesione che nel frattempo si sarà definitivamente stabilizzata.

14.5. Trauma genitale (SSM16, URO, 2)

La diagnosi si ottiene mediante l'esame obiettivo e l'ecografia. Nelle lesioni dell'albuginea e nei traumi penetranti è indicata la riparazione chirurgica. La frattura dei corpi cavernosi costituisce una urgenza urologica da trattare chirurgicamente. Il termine frattura dei corpi cavernosi (o del pene) implica una lacerazione della tunica albuginea più o meno ampia che determini clinicamente la comparsa del cosiddetto "pene a melanzana" rappresentato da un manicotto violaceo che si può estendere per un diverso tratto a seconda della sede della lesione. La diagnosi è legata all'anamnesi e alle circostanze che hanno causato il trauma e la correzione chirurgica consiste nella sutura della breccia presente a livello della tunica albuginea. Le complicanze successive alla chirurgia sono rappresentate da un *recurvatum* penieno dovuto ad una eccessiva cicatrizzazione della tunica albuginea e dal concomitante possibile sviluppo di disfunzione erettile se ad essere lesionato è il fascio vascolonervoso del pene.

CAPITOLO 15 STENOSI DELL'URETRA NELL'UOMO

Il termine stenosi dell'uretra fa riferimento alla riduzione del lume uretrale come conseguenza della formazione di cicatrici. Si tratta di un problema complesso con diverse approssimazioni terapeutiche e percentuali di risoluzione variabile.

Eziologia

Qualsiasi processo che determina una lesione dell'epitelio uretrale o del corpo spongioso sottostante e che guarisce con una **cicatrice** può causare una stenosi uretrale. In genere le cause di stenosi possono essere suddivise in tre grandi gruppi: infiammatorie (uretrite, lichen scleroso), traumatiche e idiopatiche. La causa più frequente di stenosi traumatica è quella iatrogena e/o di cateterismi vescicali complicati da false strade, conseguenza della chirurgia uretrale. Inoltre le stenosi uretrali si associano in percentuale variabile da 2 al 9% alla radioterapia pelvica specie se post-chirurgica (es: carcinoma prostatico localmente avanzato).

Manifestazioni cliniche

I pazienti interessati da una stenosi dell'uretra presentano spesso sintomi minzionali ostruttivi o d'infezioni delle vie urinarie ripetute. Alcuni si presentano con un quadro di ritenzione acuta di urina. In genere si deve sospettare stenosi dell'uretra in uomini giovani con manifestazioni cliniche ostruttive.

Diagnosi

La conoscenza di sede, lunghezza e profondità della stenosi rappresenta un passaggio fondamentale per la pianificazione di un trattamento futuro.

La flussometria con misurazione del residuo di solito è l'esame iniziale e presenta curve tipiche di ostruzione delle vie urinarie inferiori.

L'uretrografia retrograda e minzionale è la tecnica d'imaging di riferimento per stabilire la sede della lunghezza della stenosi. Anche l'uretro-cistoscopia si è dimostrata utile per definire l'anatomia della stenosi.

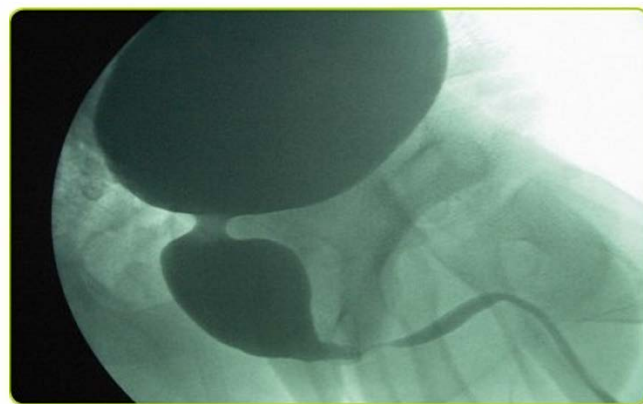



Figura 15.1: Stenosi uretrale. Uretrografia retrograda minzionale.

Trattamento

- **Segmento stenotico <1 cm**
  Uretrotomia interna endoscopica.
- **Segmento stenotico >1 cm**
  Uretroplastica termino-terminale. Può essere necessaria l'interposizione d'innesti.

CAPITOLO 16 CARCINOMA DEL PENE

È una neoplasia rara (meno dell'1% di tutte le neoplasie) con incidenza di 0.5-1 casi ogni 100.000 abitanti). L'incidenza più alta è nei paesi dell'Africa e dell'America latina. Colpisce soprattutto pazienti con età superiore ai 60 anni. Nei paesi industrializzati la frequenza sembra scendere negli ultimi decenni soprattutto per le migliorate abitudini igienico-sanitarie.

Eziologia

Sono numerosi i fattori implicati nell'insorgenza di questa neoplasia: l'età avanzata, i fattori razziali, la presenza del prepuzio, la fimosi, le malattie veneree, i traumi continui, l'esposizione al tabacco, le radiazioni ultraviolette e soprattutto la mancata o scarsa igiene. Nei paesi in cui per cultura e religione si effettua in giovane età la circoncisione, la malattia è praticamente inesistente. Comunque più precocemente si esegue la circoncisione tanto più basso è il rischio di essere afflitti da questo tipo di neoplasia. Studi epidemiologici hanno confermato che il ruolo dell'igiene locale è determinante per lo sviluppo del tumore.

Il *Micobacterium smegmatis* può agire da carcinogeno primario o convertire gli steroli dello smegma in steroli carcinogeni. L'infiammazione cronica determinata dal permanere dello smegma a livello del solco balanoprepuziale facilita lo sviluppo di cellule maligne.
Esistono anche malattie e lesioni dermatologiche che devono essere considerate precancerosi come la leucoplachia, area biancastra perimeatale, che istologicamente s'identifica come ipercheratosi e spesso è una lesione che coesiste con forme primarie di tumore del pene.

La **balanite xerotica obliterante** si manifesta come macchia bianco pallida che interessa glande e prepuzio ed istolgicamente evidenzia atrofia dell'epidermide e anomalie del collagene; anch'essa è da considerare lesione precancerosa e quando diagnosticata necessita di attento follow-up.

I **condilomi giganti del pene acuminati**, lesioni a cavolfiore ad origine virale (HPV 6, 11, 16 e 18), sono ad alto rischio per l'insorgenza del tumore del collo uterino nella donna e anche dell'insorgenza del tumore del pene (percentuale bassissima) presentandosi più frequentemente nella variante squamocellulare (76%).

L'eritroplasia di Queyrat è una precancerosi che coinvolge prima di tutto le mucose della porzione distante del pene a localizzazione multipla in circa il 50% dei casi ed è una forma di carcinoma *in situ* come la **malattia di Bowen** che invece colpisce la cute del pene e si sviluppa come lesione solitaria rossastra indolente con zone di crostificazione (anche pube e inguine). Entrambe le lesioni appaiono istologicamente come ammassi di cellule displastiche con mitosi disposte anarchicamente e aree di paracheratosi e acantosi.

Queste lesioni vanno sempre biopsizzate anche per escludere l'eventuale contemporanea coesistenza di carcinoma.

Esiste un trattamento locale con creme a base di 5-fluorouracile che determina una dermatite severa come evento avverso più frequente. Alla guarigione dalla dermatite sovente si ha anche regressione della eritroplasia.

Anatomia patologica

Nel 90% dei casi trattasi di carcinoma a cellule squamose, ad insorgenza dal prepuzio o dal solco balanoprepuziale.
Raramente i carcinomi assumono le caratteristiche basocellulari.

Sintomatologia

Si presenta come lesione nodulare, dura, spesso ulcerata, del glande o a partenza dal solco balanoprepuziale. Il paziente nota la lesione o visivamente o attraverso palpazione come area nodulare a consistenza aumentata. Spesso la diagnosi è effettuata in ritardo poiché la maggior parte dei pazienti è affetta da fimosi e la lesione è coperta.

Raramente il paziente si rivolge al chirurgo per difficoltà alla minzione o dolore locale. Più spesso il primo segno è la presenza di secrezioni maleodoranti miste a sangue evidenziate sulla biancheria e determinate da gemizio e sanguinamento delle lesioni ulcerative superficiali dello stesso tumore.

Il 50% dei pazienti si presenta in fase ormai avanzata con linfoadenopatia inguinale già presente.

Diagnosi

È sempre bioptica. Una diagnosi differenziale va fatta per escludere ulcera sifilitica (identificazione del *Treponema pallidum*) e cancroide (ulcera molle).

TAC e **RMN** rappresentano il gold standard soprattutto per valutazione della stadiazione locale ed a distanza.

La stadiazione anatomo-patologica fa riferimento al sistema TNM dove:

- **Tis** carcinoma *in situ*;
- **Ta** carcinoma non invasivo verrucoso;
- **T1** tumore esteso non oltre il connettivo;
- **T2** tumore invade il corpo spongioso;
- **T3** tumore invade il corpo cavernoso;
- **T4** coinvolgimento organi viciniori;
- **N1** metastasi singola linfonodi inguinali superficiali,
- **N2** metastasi multiple o bilaterali superficiali;
- **N3** metastasi anche ai linfonodi profondi o pelvici.

Terapia

La terapia della lesione primaria è chirurgica e prevede sempre la preservazione della funzione sessuale e urinaria se possibile.

Quando la lesione è piccola e parte dal prepuzio può bastare anche la sola circoncisione oppure l'escissione laser. Nelle lesioni *in situ* può essere sufficiente anche il trattamento topico con 5-fluorouracile.

Quando la lesione ha partenza dal glande e sembra avere dimensioni di oltre 1 cm è prevista l'esecuzione della glandulectomia.

Nel caso in cui la lesione abbia qualsiasi altra origine e gli esami strumentali evidenzino infiltrazione dei corpi cavernosi o della spongiosa dell'uretra, la penectomia diviene necessaria.

Il ruolo della linfoadenectomia è comprovata da numerosi studi. Le complicanze più frequenti della linfoadenectomia inguinale sono le linforrea, infezioni locali, tromboflebiti, trombosi linfedema.

Nei casi avanzati è necessaria terapia chemioadiuvante. L'efficacia deve essere ancora dimostrata.

Prognosi

Buona nei casi Ta,T1,T2 con sopravvivenza del 60-90% a 5 anni. Praticamente sopravvivenza nulla a 5 anni quando vengono evidenziate metastasi viscerali. La prognosi è infausta entro due anni nell'80% dei pazienti che alla diagnosi presentano già malattia metastatica linfonodale (iliaci comuni, iliaci esterni, iliaci interni).

BIBLIOGRAFIA

- **Campbell-Walsh: Urologia**, 9ª ediz. AJ Wein, LR Kavoussi, AC Novick, AW Partin. Editorial Médica Panamericana, 2011.
- **Campbell-Walsh: Urology**, 10th Ed. AJ Wein, LR Kavoussi, AC Novick, AW Partin, et Al. Editors.
- **Libro del residente de Urologia**, A Castiñeiras. Asociación Española de Urología, 2007.
- **Linee Guida EAU**, 2019 https://uroweb.org/guidelines/
- **Linee Guida NCCN**, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx
- **Urologia Generale di Smith**, 14ª ediz. EA Tanagho, JW McAninch. Manual Moderno, 2008.

INDICE DEGLI ACRONIMI

AMS: advance male sling.
ATV: adenomectomia trans-vescicale.
AZF: human azospermia factor.
BCG: bacillo di Calmette-Guerin.
BEP: bleomicina etoposide platino.
CBAVD: agenesia congenita bilaterale di vasi deferenti.
CCR: carcinoma a cellule renali.
cGMP: cyclic guanosine monophosphate.
CIS: carcinoma *in situ*.
CPPS: chronic pelvic pain syndrome.
CRPC: castration-resistant prostate cancer.
CT: chemioterapia.
DE: disfunzione erettile.
DM: diabete mellito.
DRE: digital rectal examination.
EDR: esplorazione digito-rettale.
EGA: emogasanalisi.
ESBL: betalattamasi ad ampio spettro.
ESWL: extra-corporeal shock wave lithotripsy.
FNC: fine needle citology.
GTP: guanosin-trifosfato.
HPV: human papilloma virus.
ICI: inibitori dei checkpoint immunitari.
IPB: iperplasia prostatica benigna.
I-PSS: international prostate symptom score.
IRC: insufficienza renale cronica.
IVU: infezioni vie urinarie.
LDH: lattato deidrogenasi.
LHRH: luteinizing hormon releasing hormon.
LUTS: lower urinary tract symptoms.
MDC: mezzo di contrasto.
MIBC: muscle invasive bladder cancer.
MTOR: mammalian target of rapamycin.
NIDDK: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
NMIBC: non-muscle invasive bladder cancer.
NYHA: New York heart association.
PCR: proteina C reattiva.
PDGF: platelet-derived growth factor.
PET: positron-emission tomography.
PIN: prostatic intraepithelial neoplasia.
PSA: prostate specific antigen.
PSMA: prostate specific membrane antigen.
RIA: radio immuno assay.
RIRS: retrograde intrarenal surgery.
RM: risonanza magnetica.
RMN: risonanza magnetica nucleare.
RMmp: risonanza magnetica multiparametrica.
RT: radioterapia.
RX: radiografia.
SM: sclerosi multipla.
TBC: tubercolosi.
TC: tomografia computerizzata.
TNM: tumor-nodes-metastasis.
TOT: trans-obturator tape.
TR: tumore renale.
TURB: trans-urethral resection of bladder.
TURP: trans-urethral resection of prostate.
TVT: tension-free vaginal tape procedure.
UFC: unità formanti colonie.
URS: ureteroscopy.
UTI: urinary tract infection.
VEGF: vascular endothelial growth factor.
VHL: Von Hippel-Lindau.